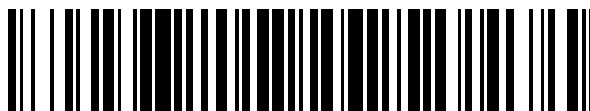


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 134**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2009 E 09741617 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2274295**

54 Título: **Derivados de piperidina 3,4-sustituída como inhibidores de renina**

30 Prioridad:

05.05.2008 US 126529 P

07.08.2008 US 188303 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.10.2015

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

CHEN, AUSTIN CHIH-YU;
DUBE, DANIEL;
FOURNIER, PIERRE-ANDRE;
GRIMM, ERICH L.;
LACOMBE, PATRICK;
LALIBERTE, SEBASTIEN;
MACDONALD, DWIGHT;
MACKAY, D. BRUCE;
MCKAY, DANIEL JAMES;
WU, TOM YAO-HSIANG;
CAMPEAU, LOUIS-CHARLES;
SCOTT, JEREMY PETER y
BREMEYER, NADINE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 548 134 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina 3,4-sustituida como inhibidores de renina

Acuerdo de investigación común

5 La invención reivindicada se preparó como resultado de actividades realizadas dentro del alcance de un acuerdo de investigación común entre Merck & Co., Inc. y Actelion Pharmaceuticals Ltd. El acuerdo se realizó el 4 de diciembre de 2003. El campo de la invención se describe a continuación.

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales de Estados Unidos N^{os} 61/188.303 y 61/126.529, presentadas el 7 de agosto de 2008 y el 5 de mayo de 2008, respectivamente.

10 Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos inhibidores de renina de fórmula general (I). La invención también se refiere aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y especialmente su uso como inhibidores de renina en sucesos cardiovasculares e insuficiencia renal.

15 Antecedentes de la invención

En el sistema de renina-angiotensina (RAS), la angiotensina II (Ang II) biológicamente activa se genera mediante un mecanismo de dos etapas. La enzima altamente específica, renina, escinde el angiotensinógeno a angiotensina I (Ang I), que a continuación se procesa a Ang II mediante la enzima que convierte angiotensina (ACE) menos específica. Se sabe que la Ang II trabaja en al menos dos subtipos receptores denominados AT₁, y AT₂. Aunque parece que AT₁ transmite la mayoría de las funciones conocidas de Ang II, todavía se desconoce el papel de AT₂.

La modulación del RAS representa un avance principal en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Se dado que los inhibidores de ACE y los bloqueadores de AT tratan la hipertensión (Waeber B. y col., "The renin-angiotensin system: role in experimental and human hypertension", en Birkenhager W. H., Reid J. L. (eds): Hypertension, Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co, 1986, 489-519; Weber M. A., Am. J. Hypertens., 1992, 5, 247S). Además, los inhibidores de ACE se usan para protección renal (Rosenberg M. E. y col., Kidney International, 1994, 45, 403; Breyer J. A. y col., Kidney International, 1994, 45, S156), en la prevención de insuficiencia cardíaca congestiva (Vaughan D. E. y col., Cardiovasc. Res., 1994, 28, 159; Fouad-Tarazi F. y col., Am. J. Med., 1988, 84 (Supl. 3A), 83) e infarto de miocardio (Pfeffer M. A. y col., N. Engl. J. Med., 1992, 327, 669).

El fundamento para el desarrollo de inhibidores de renina es la especificidad de la renina (Kleinert H. D., Cardiovasc. Drugs, 1995, 9, 645). El único sustrato conocido para la renina es el angiotensinógeno, que solamente no puede procesar (en condiciones fisiológicas) la renina. Por el contrario, la ACE también puede escindir la bradiquinina además de Ang I y puede ser circunvalada por la quimasa, una serina proteasa (Husain A., J. Hypertens., 1993, 11, 1155). En los pacientes, la inhibición de ACE conduce de este modo a la acumulación de bradiquinina que causa todos (5-20 %) y potencialmente edema angioneurótico que pone en riesgo la vida (0,1-0,2 %) (Israili Z. H. y col., Annals of Internal Medicine, 1992, 117, 234). La quimasa no es inhibida por inhibidores de ACE. Por lo tanto, la formación de Ang II aún es posible en pacientes tratados con inhibidores de ACE. El bloqueo del receptor de AT (por ejemplo mediante losartán) sobreexpone por otro lado a otros subtipos de receptores de AT (por ejemplo AT₂) hacia Ang II, cuya concentración se vea aumentada de forma significativa por el bloqueo de receptores de AT. En resumen, se espera que los inhibidores de renina demuestren un perfil farmacéutico diferente al de los inhibidores de ACE y bloqueadores de AT con respecto a la eficacia en el bloqueo del RAS y en aspectos de seguridad.

La presente invención se refiere a la identificación de inhibidores de renina de una naturaleza no peptídica y de bajo peso molecular. De forma específica, se describen inhibidores de renina activos por vía oral que tienen una larga duración de acción y son activos en indicaciones más allá de la regulación de la presión sanguínea en la que se puede activar el sistema de renina-quimasa tisular, lo que conduce a funciones locales alteradas de forma patofisiológicas tales como remodelación renal, cardíaca y vascular, aterosclerosis, y posiblemente reestenosis.

El documento de patente WO 2009/070869 describe inhibidores de renina basados en piperidinilo y su uso en el tratamiento de sucesos cardiovasculares e insuficiencia renal. El documento de patente CA 2 587 348 describe compuestos de piperidina 3,4-sustituida, especialmente para el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de la renina.

50 Los compuestos que se describe en la presente invención representan una nueva clase estructural de inhibidores de renina.

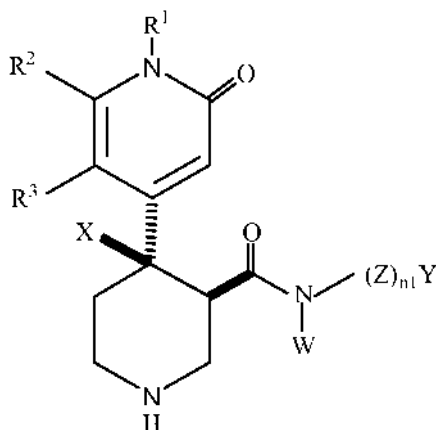
Sumario de la invención

La presente invención se dirige a ciertos compuestos y su uso en la inhibición de la enzima renina, incluyendo el

tratamiento de afecciones que se sabe que están asociadas con el sistema de renina.

La invención se dirige en particular a compuestos de Fórmula I:

I



y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos, formas meso, sales, solvatos, y formas morfológicas de los mismos, en los que algunos miembros constituyentes se proporcionan en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

Las FIGURAS 1A-B ilustran una comparación de la administración de TD frente a PO del compuesto de ensayo en la presión sanguínea arterial media en ratas dTG.

La FIGURA 2 ilustra un espectro de RMN de CPMAS de C-13 NMR en estado sólido para la Forma cristalina I.

La FIGURA 3 ilustra una curva de análisis termogravimétrico de la Forma cristalina I.

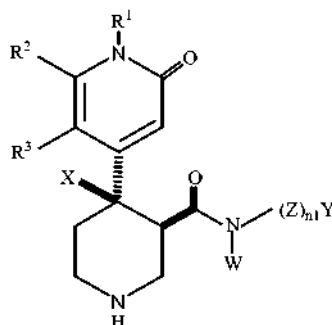
La FIGURA 4 ilustra una curva de calorimetría de barrido diferencial ("DSC") de la Forma cristalina I.

La FIGURA 5 ilustra un patrón de y de rayos X de la Forma cristalina I.

Descripción detallada de la divulgación

La presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula I:

I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆ y alquinilo C₂-C₆, en el que cada uno de los grupos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos y/o alcoxi C₁-C₅;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₅, cicloalquenilo C₃-C₈, alquinilo C₂-C₅, ciano, alcoxi C₁-C₅, arilo y heteroarilo, en los que dicho heteroarilo contiene de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S está opcionalmente en forma de un óxido seleccionado entre el grupo que consiste en: S(=O) y S(=O)₂.

en los que dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,
 en los que dicho alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino y alcoxi están opcionalmente sustituidos
 con 1-3 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

halógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, ciano y alcoxi C₁-C₅, en los que cada uno de los sustituyentes alquilo,

alqueno y alcoxi mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

W es ciclopropilo, sin sustituir o mono, di, tri, tetra o pentasustituido con flúor;

X es hidrógeno;

Z es alqueno C₁-C₂ opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre el
 grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃, en el que los sustituyentes alquilo y cicloalquilo
 mencionados anteriormente están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;

n₁ es 0 o 1;

Y es (i) un anillo heterocíclico o monocíclico carbocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros ("anillo
 monocíclico") o (ii) un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros ("anillo
 condensado"), en el que el anillo o anillos heterocíclicos de (i) o (ii) contienen de 1-3 heteroátomos, seleccionados
 independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S está
 opcionalmente en forma de un óxido seleccionado entre el grupo que consiste en: S(=O) y S(=O)₂,
 en el que el anillo o anillos heterocíclicos o carbocíclicos de (i) o (ii) está opcionalmente mono, di, tri, tetra, penta o
 hexasustituido, cada sustituyente del cual se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) halógeno,

(2) -OH,

(3) -NH(R⁶),

(4) oxo,

(5) -C(=O)-R⁶,

(6) -O-C(=O)-R⁶,

(7) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(8) cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(9) alqueno C₂-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(10) cicloalqueno C₃-C₈ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(11) alquino C₂-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(12) alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(13) ciano,

(14) ciano C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(15) -OCF₃,

(16) -C(R⁷)₃,

(17) -(alqueno C₁-C₅)-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(18) -N(R⁶)-(alqueno C₁-C₅)-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(19) -O-(alqueno C₁-C₅)-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(20) -S-(alqueno C₁-C₅)-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(21) -S(=O)-(alqueno C₁-C₅)-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(22) -S(=O)₂-(alqueno C₁-C₅)-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(23) -(alqueno C₁-C₅)-N(R⁶)-C(=O)-(alqueno C₁-C₅)-R⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(24) -(alqueno C₁-C₅)-N(R⁶)-C(=O)-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(25) -(alqueno C₁-C₅)-N(R⁶)(R⁸) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(26) -O-(alqueno C₁-C₅)-C(R⁶)₂-C(=O)OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(27) -(alqueno C₁-C₅)-C(R⁶)₂-C(=O)-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(28) -O-(alqueno C₁-C₅)-morfolina opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(29) -OC(=O)-morfolina,

(30) -SR⁸,

(31) -S(=O)-R⁸,

(32) -S(=O)₂-R⁸,

(33) -N(R⁶)(R⁸),

(34) -(alqueno C₁-C₅)-C(R⁶)₂-(R⁸) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(35) -(R⁹)₀₋₁R¹⁰,

(36) alqueno C₂-C₅-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(37) alquino C₂-C₅-OR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(38) -(alqueno C₁-C₅)-C(=O)-(alqueno C₁-C₅)-R⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(39) -(alqueno C₁-C₅)-O-C(=O)-(alqueno C₁-C₅)-R⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(40) -(alqueno C₁-C₅)-C(=O)-N(R⁶)(R⁸) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(41) -(alqueno C₁-C₅)-O-C(=O)-N(R⁶)(R⁸) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(42) -(alqueno C₁-C₅)-SR⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

(43) -(alqueno C₁-C₅)-S(=O)-R⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

y

(44) -(alqueno C₁-C₅)-S(=O)₂-R⁸ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno

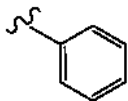
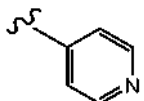
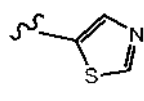
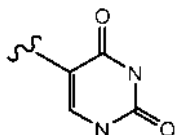
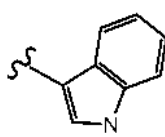
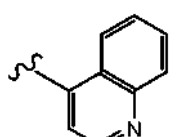
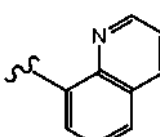
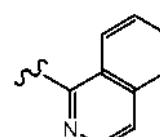
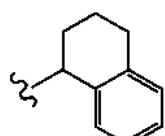
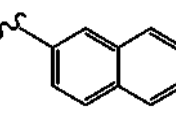
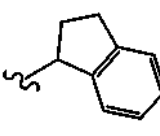
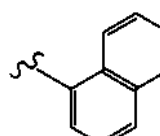
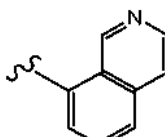
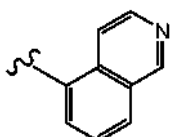
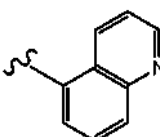
C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₈ y alquino C₂-C₆, en el que cada uno de los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno y alquino mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, en la que R⁷ es halógeno,

en la que R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₈ y alquino C₂-C₆, en el que cada uno de los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno y alquino mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

en la que R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en: -C(H)(OH)-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -OC(=O)O-, alqueno C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, -N(R⁶)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -N(R⁶)-C(=O)-, -C(=O)-N(R⁶)-, -OC(=O)-N(R⁶)-, -N(R⁶)-C(=O)O-, -N(R⁶)-S(=O)₂-, -S(=O)₂-N(R⁶)-, en el que cada uno de los sustituyentes alqueno y alqueno mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y en la que R⁶ se ha definido anteriormente, y

en la que R¹⁰ es un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros que está opcionalmente mono, di, tri, tetra o pentasustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -OH, -SR⁶, -N(R⁶)(R⁸), alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₅, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₅, alcoxi C₁-C₅, ciano y ciano C₁-C₅, en el que dicho anillo heterocíclico contiene de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S está opcionalmente en forma de un óxido seleccionado entre el grupo que consiste en: S(=O) o S(=O)₂, y en la que R⁶ y R⁸ se han definido anteriormente.

En una realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, en los que el anillo o anillos monocíclicos o condensados de Y (i) o (ii), respectivamente, se seleccionan entre los siguientes:

TABLA 3			
			
			
			
			

opcionalmente mono, di, tri, tetra o pentasustituido como se ha descrito en la Fórmula I.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, en la que R¹ es -CH₃ o -CH₂CH₃.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, en la que R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, -OCH₂OCH₃ y -CH₃.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, en la que W es ciclopropilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, en la que (Z)_{n1} es -CH₂- o un enlace.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los

mismos, o un isómero óptico de los mismos, en la que:

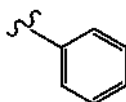
R^1 es alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxí C_1-C_5 y $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$, en los que el alquilo, alcoxí y $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$ están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos y alcoxí C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

X es hidrógeno, y

Z es alquilen C_1-C_2 .

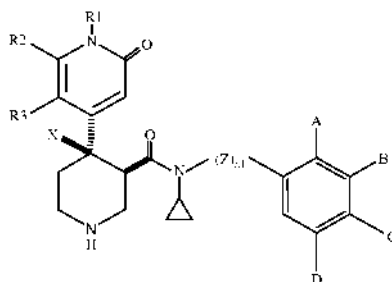
- 10 En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, en la que Y es



opcionalmente mono, di, tri, tetra o pentasustituido como se ha descrito en la Fórmula I.

- 15 En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos,

II



en la que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

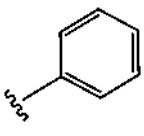
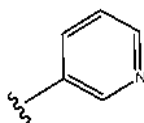
- 20 (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) alquilo C_1-C_5 ,
(4) alcoxí C_1-C_5 , y
(5) $-S-(CH_2)_{0-3}-CH_3$,

en el que (3) y (4) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos,

- 25 B se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30 (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) alquilo C_1-C_5 ,
(4) alcoxí C_1-C_5 ,
(5) $-OH$,
(6) $-CF_3$,
(7) $-C(=O)-CH_3$,
(8) $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-O-ciclopropilo$,
(9) $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
35 (10) $-(alquilen\ C_1-C_5)-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,
(11) $-OC(=O)-morfolina$,
(12) $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-morfolina$,
(13) $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-C(CH_3)_2-C(=O)OH$,
(14) $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-C(CH_3)_2-C(=O)OCH_3$,
40 (15)

y
(16)

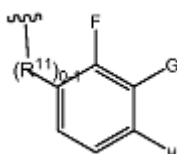


5 en el que (3), (4), (8), (9), (10), (12), (13), (14), (15) y (16) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos, C se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y
- (3) alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y

10 D se selecciona entre el grupo que consiste en:

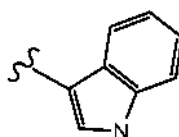
- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁-C₅,
- (4) alcoxi C₁-C₅,
- (5) ciano C₁-C₅,
- (6) alquenilen C₂-C₅-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (7) -(alquilen C₁-C₅)-N(H)-C(=O)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (8) -(alquilen C₁-C₅)-N(H)-C(=O)-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (9) -(alquilen C₁-C₅)-O-CHF₂,
- (10) -(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (11) -O-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (12) -(alquilen C₁-C₅)-OH,
- (13) -S-(alquilen C₁-C₅)-OH,
- (14) -SCF₃
- (15) -N(H)-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃, y
- (16)



30 en el que F, G y H se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y en la que R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-, -C(H)(OH)- y -C(=O)-,

en el que (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13) y (15) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos, y en la que R¹, R², R³, X y (Z)_{n1} son como se han descrito en la Fórmula I.

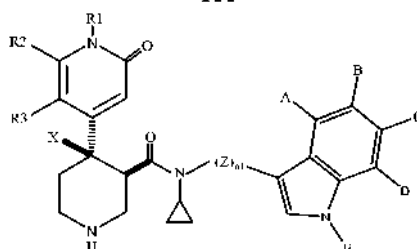
35 En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, en la que Y es



opcionalmente mono, di, tri, tetra, penta o hexasustituidos como se ha descrito la Fórmula I.

40 En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos,

III



en la que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 - (4) alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y
 - (5) ciano, y

B se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno,

10 C se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 - (4) alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y
 - (5) ciano,

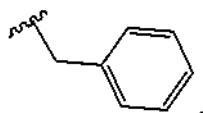
D se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 - (4) alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 - (5) -(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y
 - (6) ciano, y

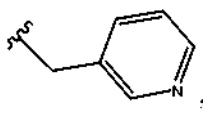
E se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁-C₅,
 - (4) alqueno C₁-C₅,
 - (5) alcoxi C₁-C₅,
 - (6) ciano,
 - (7) -(alquilen C₁-C₅)-C(CF₃)₂(H),
 - (8) -(alquilen C₁-C₅)-N(H)-C(=O)-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (9) -(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (10)

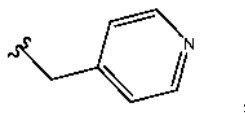
35 (11)

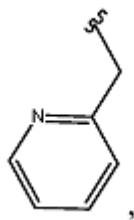


(12)



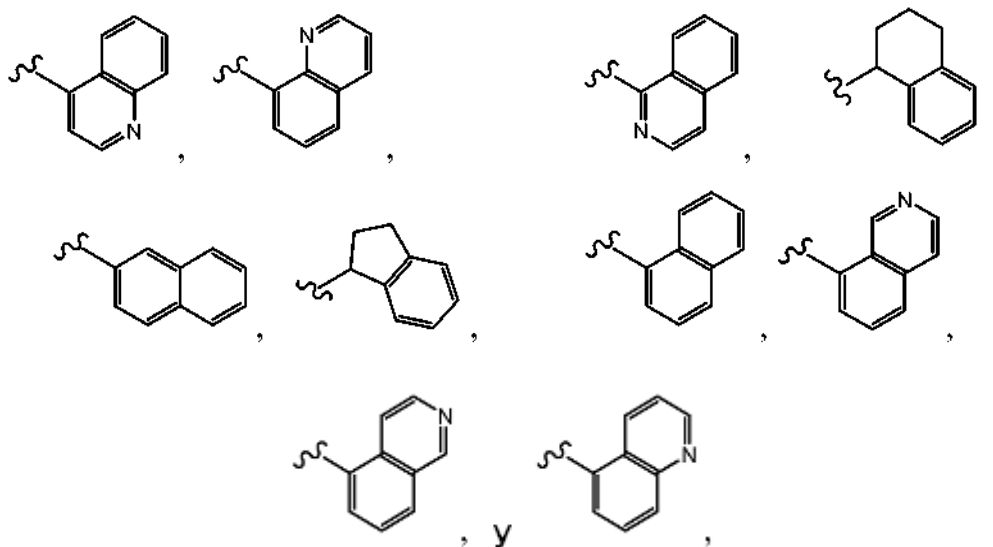
40 y (13)





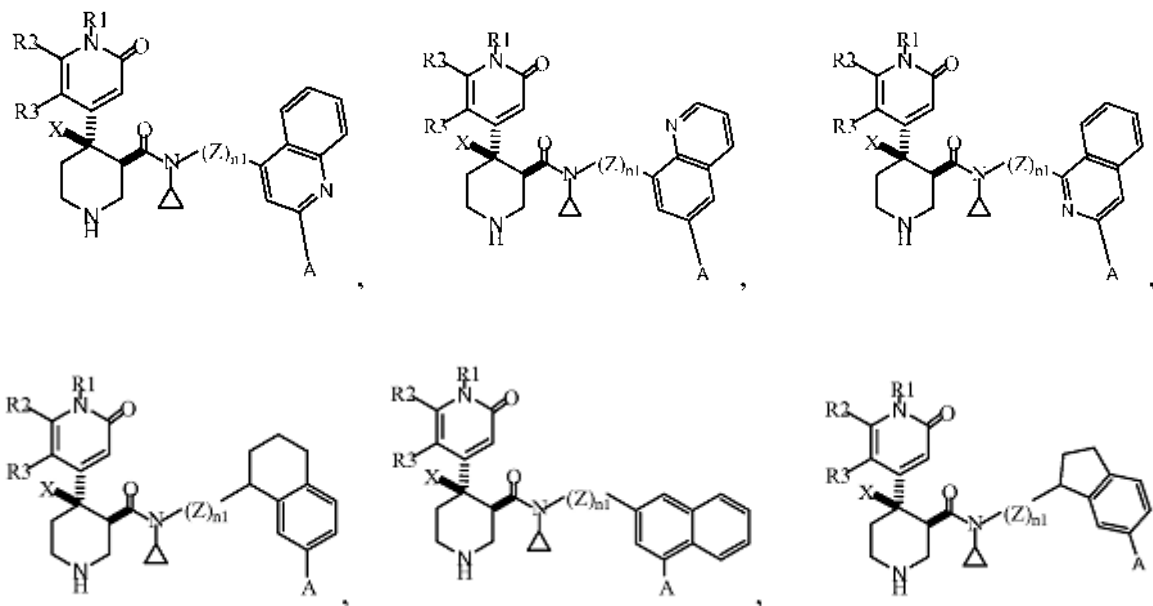
en el que (3), (4), (5), (7), (8) y (9) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos, y
 en el que (10), (11), (12) y (13) están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ y ciano,
 en la que R¹, R², R³, X y (Z)_{n1} son como se han descrito en la Fórmula I.

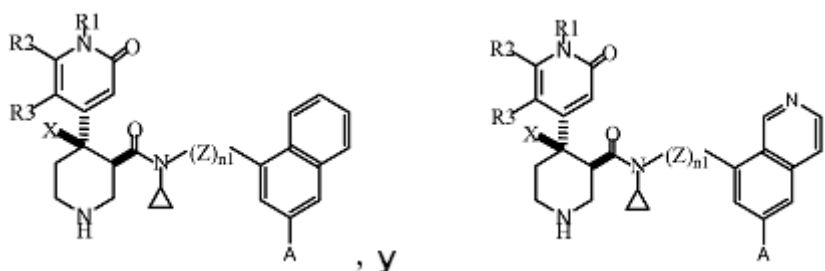
En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los
 mismos, o un isómero óptico de los mismos, en la que Y se selecciona entre el grupo que consiste en:



opcionalmente mono, di, tri, tetra o pentasustituido como se ha descrito anteriormente en la Fórmula I.

En otra realización, la invención proporciona los siguientes compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, que tienen las siguientes fórmulas:

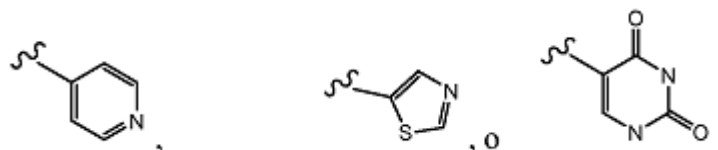




en las que A se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁-C₅,
 - (4) alcoxi C₁-C₅,
 - (5) ciano,
 - (6) ciano C₁-C₅,
 - (7) -(alquilen C₁-C₅)-N(H)-C(=O)-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (8) -(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃, and
 - (9) -N(H)-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- en el que (3), (4), (6), (7), (8) y (9) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos, y en las que R¹, R², R³, X y (Z)_{n1} son como se ha descrito anteriormente en la Fórmula I.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, en la que Y es



opcionalmente mono o disustituido como se ha descrito anteriormente para la Fórmula I.

En otra realización, la invención proporciona los siguientes compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, que es



en las que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁-C₅,
 - (4) alcoxi C₁-C₅, and
 - (5) -(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- en el que (3), (4) y (5) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos, y

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁-C₅,
- (4) alcoxi C₁-C₅,

(5) $-(\text{alquilen } C_1-C_5)-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$, and

(6) $-N(H)-(\text{alquilen } C_1-C_5)-O-(CH_2)_{0-2}-CH_3$,

en el que (3), (4), (5) y (6) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos, y en las que R^1 , R^2 , R^3 , X y $(Z)_{n1}$ son como se han descrito anteriormente en la Fórmula I.

- 5 La presente invención también describe formas cristalinas de Fórmula I. En realizaciones en particular, la presente invención describe la Forma cristalina I definida como clorhidrato de (3S,4R)-N-((3-Bromo-4-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones, la presente invención describe formas cristalinas de Fórmula I (por ejemplo, la Forma I como se ha descrito anteriormente) caracterizadas por ^{13}C -SSNMR con picos de desplazamiento químico que tienen al menos uno o más de los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón: 120,1, 31,2, 17,1, 43,5, 41,6, 29,4, 58,5, 71,4, 28,7, 42,5, 138,3, y 143,6. Algunas realizaciones específicas tienen al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once de los desplazamientos químicos mencionados anteriormente. Otras realizaciones tienen los 12 desplazamientos químicos. En otras realizaciones, la presente invención describe formas cristalinas de Fórmula I (por ejemplo, la Forma I como se ha descrito anteriormente) caracterizadas por el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C -SSNMR CPMAS en estado sólido de la Figura 2. En otras realizaciones, la presente invención describe formas cristalinas de Fórmula I (por ejemplo, la Forma I como se ha descrito anteriormente) caracterizadas por la curva de análisis termogravimétrico de la Figura 3. En otras realizaciones, la presente invención describe formas cristalinas de Fórmula I (por ejemplo, la Forma I como se ha descrito anteriormente) caracterizadas por la curva de calorimetría de barrido diferencial de la Figura 4. En otras realizaciones, la presente invención describe formas cristalinas de Fórmula I (por ejemplo, la Forma I como se ha descrito anteriormente) caracterizadas por difracción de rayos X con el procedimiento de polvo como con una o más de las siguientes reflexiones correspondientes espaciados d: 10,59, 7,04, 4,24, 4,22, 3,88, 3,58, 3,51, 3,31 y 3,08. Algunas realizaciones específicas tienen al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once de las reflexiones mencionadas anteriormente. Otras realizaciones tienen las nueve reflexiones. En otras realizaciones, la presente invención describe formas cristalinas de Fórmula I (por ejemplo, la Forma I como se ha descrito anteriormente) caracterizadas por el patrón de la que el de rayos X de la Figura 5.

Los compuestos de Fórmula I mencionada anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores de renina. Los compuestos son útiles para la inhibición de la renina y para el tratamiento de afecciones tales como hipertensión.

- 30 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) se debe entender como que hace referencia también a enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos, formas meso, así como sales (especialmente sales farmacéuticamente aceptables) y solvatos (incluyendo hidratos) detalles compuestos, y formas morfológicas, según sea apropiado y conveniente. La presente invención incluye todas estas formas. Las mezclas se separan de una manera conocida *per se*, por ejemplo, mediante cromatografía en columna, cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), o cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, un centro quiral (que proporciona dos estereoisómeros, (R) y (S)), o dos centros quirales (que proporcionan hasta cuatro estereoisómeros, (R,R), (S,S), (R,S), y (S,R)). La presente invención incluye todos estos isómeros ópticos y mezclas de los mismos. A menos que se mencione específicamente de otro modo, la referencia a un isómero se aplica a cualquiera de los posibles isómeros. Siempre que la composición isomérica no se especifique, por ejemplo, cuando los enlaces a un carbono quiral se representan como líneas rectas, se entiende que se representan las configuraciones tanto (R) como (S) de ese carbono quiral, y por lo tanto ambos enantiómeros y mezclas de los mismos.

- Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono se pueden producir en las formas Z y E, estando todas las formas isoméricas de los compuestos incluidas en la presente invención.

- Los compuestos de la invención también incluyen compuestos nitrados de fórmula (I) que se han nitrado a través de uno o más sitios tales como oxígeno (condensación de hidroxilo), azufre (condensación de sulfhidrilo) y/o nitrógeno. Los compuestos nitrados de la presente invención se pueden preparar usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, algunos procedimientos para nitrar compuestos se describen en las Pats. de Estados Unidos N^{os} 5.380,758, 5.703,073, 5.994,294, 6.242,432 y 6.218,417; documento de patente WO 98/19672; y Oae y col., Org. Prep. Proc. Int., 15 (3): 165-198 (1983).

- Las sales son, en realizaciones específicas, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I). La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye cualquier sal con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido nitroso, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido palmoico, ácido esteárico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido trifluoroacético, y similares que no son tóxicos para organismos vivos o, en el caso del compuesto de fórmula (I) es de naturaleza ácida, con una base orgánica tal como una base alcalina o alcalinoténrea, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico y similares. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede hacer referencia en

particular a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Los términos generales usados anteriormente en el presente documento en la Fórmula I y en lo sucesivo en el presente documento tienen, dentro de la presente divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo. Cuando se usa la forma en plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto también pretende hacer referencia a un solo compuesto, sal, o similar.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, a menos que se indique de otro modo, se refiere a grupos de cadena lineal y ramificada, saturados con uno a seis átomos de carbono (que se pueden representar como "alquilo C₁₋₆" o "alquilo C_{1-C6}"). Cuando el significado pretendido es distinto a este, por ejemplo, cuando el número de átomos de carbono está en el intervalo de uno a cuatro átomos de carbono, este significado se representa de una manera similar tal como "alquilo C₁₋₄" o "alquilo C_{1-C4}". Algunos ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y heptilo. Los grupos metilo, etilo e isopropilo se usan en realizaciones específicas en el presente documento.

Algunas representaciones estructurales de los compuestos pueden mostrar un grupo metilo terminal tal como "-CH₃", "CH₃", "-Me", "Me" o  (es decir, éstos tienen significados equivalentes). Un grupo etilo terminal se puede representar como "-CH₂CH₃", "CH₂CH₃", "-Et", "Et" o  (es decir, éstos tienen significados equivalentes).

El término "alquilenilo" se refiere a cualquier radical hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada divalente que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "-alquilenilo C_{1-C6}" se refiere a cualquiera de los alquilenilos lineales o ramificados de C₁ a C₆, y "-alquilenilo C_{1-C4}" se refiere a cualquiera de los alquilenilos lineales o ramificados de C₁ a C₄. Una clase de alquilenilos de interés en particular con respecto a la invención es -(CH₂)₁₋₆-, y subclases de interés en particular incluyen -(CH₂)₁₋₄-, -(CH₂)₁₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-, y -CH₂-. Otra subclase de interés es un alquilenilo seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₃)-, y -C(CH₃)₂-. Algunas expresiones tales como "alquilen-fenilo C_{1-C4}" y "alquilo C_{1-C4} sustituido con fenilo" tienen el mismo significado y se usa indistintamente.

El término "alqueniilo", solo o en combinación con otros grupos, a menos que se indique de otro modo, se refiere a grupos de cadena lineal y ramificada insaturados (es decir, que tienen al menos un doble enlace) con dos a seis átomos de carbono (que se pueden representar como "alqueniilo C₂₋₆" o "alqueniilo C_{2-C6}"). Cuando el significado pretendido es distinto a éste, por ejemplo, cuando el número de átomos de carbono está en el intervalo de dos a cuatro átomos de carbono, este significado se representa del mismo modo que "alqueniilo C₂₋₄" o "alqueniilo C_{2-C4}".

El término "alqueniileno" se refiere a cualquier radical hidrocarburo mono-insaturado alifático de cadena lineal o ramificada divalente que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado.

El término "alquiniilo", solo o en combinación con otros grupos, a menos que se indique de otro modo, se refiere a grupos de cadena lineal y ramificada insaturados (es decir, que tienen al menos un triple enlace) con dos a seis átomos de carbono (que se pueden representar como "alquiniilo C₂₋₆" o "alquiniilo C_{2-C6}"). Cuando el significado pretendido es distinto a éste, por ejemplo, cuando el número de átomos de carbono está en el intervalo de dos a cuatro átomos de carbono, este significado se representa del mismo modo que "alquiniilo C₂₋₄" o "alquiniilo C_{2-C4}".

El término "alcoxi", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo R-O-, en el que R es un grupo alquilo. Algunos ejemplos de grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

El término "hidroxi-alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo HO-R-, en el que R es un grupo alquilo. Algunos ejemplos de grupos hidroxi-alquilo son HO-CH₂-, HO-CH₂CH₂-, HO-CH₂CH₂CH₂- y CH₃CH(OH)-.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. En realizaciones específicas, el halógeno es flúor, cloro o bromo. En realizaciones en particular, el halógeno es flúor o cloro.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación con otros grupos, a menos que se indique de otro modo, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo cíclico saturado con 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Esto se puede representar con "cicloalquilo C₃₋₈" o "cicloalquilo C_{3-C8}". Cuando el significado pretendido es distinto a este, por ejemplo, cuando el número de átomos de carbono están en el intervalo de tres a seis átomos de carbono, este significado se representa de un modo similar al de "cicloalquilo C₃₋₆" o "cicloalquilo C_{3-C6}".

El término "carbociclo" (y variaciones del mismo tales como "carbocíclico" o "carbociclilo") como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se refiere a un anillo saturado o insaturado monocíclico de C₃ a C₈. El carbociclo se puede unir al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que de como resultado un compuesto estable. Los anillos carbocíclicos saturados también se denominan anillos de cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc.

El término "monociclo" (y variaciones del mismo tales como "monocíclico") como se usa en el presente documento se

refiere a un solo anillo que puede estar sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

El término "heterociclo" (y variaciones del mismo tales como "heterocíclico" o "heterociclilo") se refiere ampliamente a un anillo monocíclico saturado o insaturado de 4 a 8 miembros estable que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 6 heteroátomos, o de 1 a 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y un equilibrio de átomos de carbono (por lo general al menos un átomo de carbono); en el que uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está opcionalmente oxidado, y uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. A menos que se especifique de otro modo, el anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, con la condición de que la unión de como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se especifique de otro modo, cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos en cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, con la condición de que aparezca una estructura química estable.

El término "arilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo fenilo, naftilo o indanilo. En realizaciones específicas, el "arilo" es fenilo. La abreviatura "Ph" representa fenilo.

El término "heteroarilo", solo o en combinación, se refiere a anillos aromáticos de seis miembros que contienen de uno a cuatro átomos de nitrógeno; anillos de seis miembros benzocondensados que contienen de uno a tres átomos de nitrógeno; anillos aromáticos de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre; anillos aromáticos de cinco miembros benzocondensados que contienen un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre; anillos aromáticos de cinco miembros que contienen dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y derivados benzocondensados de tales anillos; anillos aromáticos de cinco miembros que contienen tres átomos de nitrógeno y derivados benzocondensados de los mismos; un anillo tetrazolilo; un anillo tiazinilo; o cumarinilo. Algunos ejemplos de tales sistemas anulares son furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotienilo, quinazolinilo y quinoxalinilo.

Algunos ejemplos específicos de compuestos de fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen los que se enumeran a continuación:

trans-N-Ciclopropil-N-[(2,3-diclorofenil)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 1)

trans-N-[(5-Cloro-2-[3-(metiloxi)propil]-4-piridinil)metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 2)

trans-N-[(2-Cloro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 3)

trans-N-[(2-Cloro-5-[2-(metiloxi)etil]fenil)metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 4)

trans-N-Ciclopropil-N-[(2,3-dicloro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 5)

trans-N-Ciclopropil-N-[(2,3-dicloro-5-[2-(metiloxi)etil]fenil)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 6)

trans-N-Ciclopropil-N-[(2-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 7)

trans-N-Ciclopropil-N-[(2-metil-5-[2-(metiloxi)etil]fenil)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 8)

trans-N-Ciclopropil-N-[(2,3-difluoro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 9)

trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[(3-(metiloxi)-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil]-3-piperidincarboxamida (Ej. 10)

trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[(3-[[2-(metiloxi)-etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil]-3-piperidincarboxamida (Ej. 11)

trans-N-Ciclopropil-4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[(3-[[2-(metiloxi)-etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil]-3-piperidincarboxamida (Ej. 12)

trans-N-Ciclopropil-N-[(3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil]-4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 13)

- trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-5-[(metiloxi)metil]oxi)-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({3-[[2-(metil-oxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 14)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[2,3-dicloro-5-(3-cianopropil)fenil]metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 15)
- 5 *trans*-*N*-[5-(3-Cianopropil)-2,3-difluorofenil]metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 16)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[2,3-dicloro-5-(4-hidroxibutil)fenil]metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 17)
- 10 *trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({3-[3-(metiloxi)propil]-1-naftalenil]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 18)
- (2-{3,4-Dicloro-5-[(ciclopropil{[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinil]carbonil}amino)metil]fenil]etil}carbamato de *trans*-metilo (Ej. 19)
- trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-(8-quinolinilmetil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 20)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-(8-isoquinolilmetil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 21)
- 15 *trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-(5-isoquinolilmetil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 22)
- trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-(5-quinolilmetil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 23)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-(1-isoquinolilmetil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 24)
- trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({2-[3-(metiloxi)propil]-4-quinolinil]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 25)
- 20 *trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({6-[3-(metiloxi)propil]-8-quinolinil]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 26)
- trans*-*N*-[5-Bromo-2,3-diclorofenil]metil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-quinolinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 27)
- 25 *trans*-*N*-({3-Cloro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-quinolinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 28)
- trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({1-[3-(metiloxi)propil]-1*H*-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 29)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[2,3-dicloro-5-(2-cianoetil)fenil]metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 30)
- 30 (2-{3,4-Dicloro-5-[(ciclopropil{[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinil]carbonil}amino)metil]fenil]etil}carbamato de *trans*-etilo (Ej. 31)
- trans*-*N*-({3-Bromo-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 32)
- 35 *trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({5-[3-(metiloxi)propil]-3-bifenilil]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 33)
- trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-[3-[[3-(metiloxi)propil]-5-(3-piridinil)fenil]metil]-3-piperidincarboxamida (Ej. 34)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[2,3-dicloro-5-[[2-(metiloxi)etil]amino]fenil]metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 35)
- 40 *trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-[3-[[2-(metiloxi)etil]amino]-1-naftalenil]metil]-3-piperidincarboxamida (Ej. 36)
- trans*-*N*-[6-(2-cianoetil)-8-quinolinil]metil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 37)
- 45 *trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({3-[2-(metiloxi)etil]-1-naftalenil]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 38)
- trans*-*N*-({3-[2-(Acetilamino)etil]-1-naftalenil]metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-

- piperidincarboxamida (Ej. 39)
- trans-N*-[(2-Bromofenil)metil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 40)
- trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({1-[2-(metiloxi)etil]-1*H*-indol-3-il}metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 41)
- 5 *trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 42)
- trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 43)
- 10 *trans-N*-[1-(Butil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 44)
- trans-N*-Ciclopropil-*N*-({1-[3-(etiloxi)propil]-1*H*-indol-3-il}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 45)
- trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({1-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]-1*H*-indol-3-il}metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 46)
- 15 *trans-N*-({1-[3-(Acetilamino)propil]-1*H*-indol-3-il}metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 47)
- trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({1-[3-(propanoilamino)propil]-1*H*-indol-3-il}metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 48)
- 20 *trans-N*-({1-[2-(Acetilamino)etil]-1*H*-indol-3-il}metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 49)
- trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({1-[2-(propanoilamino)etil]-1*H*-indol-3-il}metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 50)
- trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-[1-(2-propen-1-il)-1*H*-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 51)
- 25 *trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-[1-(fenilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 52)
- trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-[1-(2-piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 53)
- 30 *trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-[1-(3-piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 54)
- trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-[1-(4-piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 55)
- trans-N*-Ciclopropil-*N*-({1-[4-fluorofenil]metil}-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 56)
- 35 *trans-N*-({1-[4-Clorofenil]metil}-1*H*-indol-3-il)metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 57)
- trans-N*-Ciclopropil-*N*-({1-[3-fluorofenil]metil}-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 58)
- 40 *trans-N*-({1-[3-Clorofenil]metil}-1*H*-indol-3-il)metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 59)
- trans-N*-({1-[3-Cianofenil]metil}-1*H*-indol-3-il)metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 60)
- trans-N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({1-[3-metilfenil]metil}-1*H*-indol-3-il)metil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 61)
- 45 *trans-N*-Ciclopropil-*N*-({5-fluoro-1-[3-(metiloxi)propil]-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 62)

- trans-N-[[6-Bromo-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 63)
- trans-N-Ciclopropil-N-[[1-[(3-fluorofenil)metil]-6-(metiloxi)-1H-indol-3-il]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 64)
- 5 *trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[[4-metil-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-3-piperidincarboxamida* (Ej. 65)
- trans-N-[[4-Ciano-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 66)
- 10 *trans-N-Ciclopropil-N-[[4-fluoro-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 67)
- trans-N-Ciclopropil-N-[[4-fluoro-1-[(3-fluorofenil)metil]-1H-indol-3-il]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 68)
- trans-N-Ciclopropil-N-[[4-fluoro-1-[3-(metiloxi)propil]-1H-indol-3-il]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 69)
- 15 *trans-N-[[4-Cloro-1-[3-(metiloxi)propil]-1H-indol-3-il]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 70)
- trans-N-[[4-Cloro-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 71)
- 20 *trans-N-[[4-Bromo-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 72)
- trans-N-[[4-Bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-1H-indol-3-il]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 73)
- trans-N-[[4-Bromo-1-[3-(metiloxi)propil]-1H-indol-3-il]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 74)
- 25 *trans-N-Ciclopropil-N-[[4-fluoro-1H-indol-3-il]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 75)
- trans-N-Ciclopropil-N-[[4-fluoro-1-(3-piridinilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 76)
- 30 *trans-N-Ciclopropil-N-[[4-fluoro-1-(4-piridinilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 77)
- trans-N-[[3-Acetil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 78)
- trans-N-[[1,3-Bis[3-(metiloxi)propil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 79)
- 35 *trans-N-Ciclopropil-N-[[2,3-dimetil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 80)
- trans-N-[[2-Cloro-5-[[2-(metiloxi)etil]oxi]fenil]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 81)
- trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-(2-naftalenilmetil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 82)
- 40 *trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[[3-[(trifluorometil)tio]fenil]metil]-3-piperidincarboxamida* (Ej. 83)
- trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[[5-[3-(metiloxi)propil]-2-(metiltio)fenil]metil]-3-piperidincarboxamida* (Ej. 84)
- 45 *trans-N-[[3-Bromo-4-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 85)
- trans-N-[3,5-Bis(3-metoxipropil)bencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida* (Ej. 86)

- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[3-(3-metoxipropil)-5-metilbencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 87)
- trans*-*N*-[2-Bromo-3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 88)
- 5 *trans*-*N*-[2-Cloro-3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 89)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[2-metoxi-3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 90)
- 10 *trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[3-(3-metoxipropil)-5-(trifluorometil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 91)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[3-hidroxi-5-(3-metoxipropil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 92)
- trans*-*N*-(3-Benzoil-5-bromobencil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 93)
- 15 *trans*-*N*-[3-Bromo-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]bencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 94)
- trans*-*N*-[3-Bromo-5-[(2-hidroxietil)tio]bencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 95)
- 20 *trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[3-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]-5-(3-metoxipropil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 96)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[3-(3-metoxipropil)-5-[2-(4-morfolinil)etoxi]bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 97)
- 4-Morfolinacarboxilato de *trans*-3-[(ciclopropil[[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinil]carbonil]amino)metil]-5-(3-metoxipropil)fenilo (Ej. 98)
- 25 *trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[6-(3-metoxipropil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 99)
- trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[7-(3-metoxipropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 100)
- 30 *trans*-*N*-[3-Bromo-5-(3-hidroxipropil)-4-metilbencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 101)
- trans*-*N*-[3-Bromo-5-(3-etoxipropil)-4-metilbencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 102)
- trans*-*N*-[3-Bromo-5-[3-(difluorometoxi)propil]-4-metilbencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 103)
- 35 *trans*-*N*-(3-Bencil-5-metilbencil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 104)
- trans*-*N*-[3-Bromo-5-(3-fluorobencil)-4-metilbencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 105)
- 40 *trans*-*N*-[3-Bromo-5-(3-fluorobenzoil)-4-metilbencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 106)
- trans*-*N*-[3-Bromo-5-[(3-fluorofenil)(hidroxil)metil]-4-metilbencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida (Ej. 107)

La presente invención también incluye una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de Fórmula I o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma. Una realización en particular es una composición farmacéutica del compuesto de Fórmula I, que comprende, además, un

45 segundo agente.

Listado de abreviaturas

BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BOC	<i>t</i> -butiloxicarbonilo
BSA	albúmina de suero bovino
COD	1,5-ciclooctadieno
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilamino piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	peryodinano de Dess-Martin
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPB	1,4-bis(difenilfosfino)butano
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
EIA	inmunoensayo enzimático
Et ₂ O	dietiléter
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
Hex	hexanos
IPA	Alcohol isopropílico
KHMDS	hexametildisilazida potásica
mCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeOH	metanol
NBS	<i>N</i> -bromo succinimida
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina- <i>N</i> -óxido
n-PrOH	n-propanol
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PG	grupo protector
PPh ₃	trifenilfosfina
TA	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina
Tol	tolueno
MTBE	metil terc-butil éter
COD	ciclooctadieno
HCl c.	HCl concentrado

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos mencionados en el presente documentos son inclusivos. Por ejemplo, un grupo alquilo descrito como alquilo C₁-C₆ se refiere a que el grupo alquilo puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

- 5 Cuando un intervalo dado incluye 0 (por ejemplo, (CH₂)₀₋₃), 0 implica un enlace covalente directo.

Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier componente o en cualquier fórmula que representa y que describe compuestos de la invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso.

- 10 Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El término "sustituido" (por ejemplo, tal como en "arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes ...") incluye mono y polisustitución con un sustituyente nombrado hasta el punto en que tal sustitución sencilla o

múltiple (incluyendo sustitución múltiple en el mismo sitio) se permite químicamente y da como resultado un compuesto estable.

- 5 Un compuesto "estable" es un compuesto que se puede preparar y aislar y cuya estructura y propiedades permanecen o se puede hacer que permanezcan básicamente sin cambiar durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines que se describen en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

En los compuestos de la invención que tienen restos de *N*-óxido de piridilo, la parte de piridil-*N*-óxido se representa estructuralmente usando representaciones convencionales tales como



- 10 que tienen significados equivalentes.

Los compuestos como se han definido anteriormente son útiles en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están relacionadas con hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica, insuficiencia renal, isquemia renal, fallo renal, fibrosis renal, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, isquemia de miocardio, cardiomiopatía, glomerulonefritis, cólico renal, complicaciones resultantes de la diabetes tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, glaucoma, presión intraocular elevada, aterosclerosis, reestenosis post angioplastia, complicaciones como consecuencia de cirugía vascular o cardíaca, disfunción eréctil, hiperaldosteronismo, fibrosis pulmonar, esclerodermia, ansiedad, trastornos cognitivos, complicaciones de tratamientos con agentes inmunosupresores, y otras enfermedades que se sabe que están relacionadas con el sistema de renina-angiotensina, procedimiento que comprende la administración de un compuesto como se ha definido anteriormente a un ser humano o animal.

En otra realización, los compuestos como se han definido anteriormente son útiles en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están relacionadas con hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, isquemia renal, fallo renal, fibrosis renal, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, isquemia de miocardio, cardiomiopatía, complicaciones resultantes de la diabetes tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía.

En otra realización, los compuestos como se han definido anteriormente son útiles en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, que están asociadas con una desregulación del sistema de renina-angiotensina así como para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 30 La invención de mí se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente también tienen uso en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos que comprenden inhibidores de ACE, inhibidores neutros de endopeptidasa, antagonistas de receptores de angiotensina II, antagonistas de receptores de endotelina, vasodiladores, antagonistas de calcio, activadores de potasio, diuréticos, simpatolíticos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos o con otros fármacos beneficiosos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administración de" un compuesto) en referencia a un compuesto de Fórmula I se refiere a la provisión del compuesto o un profármaco del compuesto al individuo con necesidad de tratamiento o profilaxis. Cuando un compuesto de la invención o un profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno u otros agentes activos más (por ejemplo, un agente tal como un antagonista de receptores de angiotensina II, inhibidor de ACE, u otro agente activo que se sabe que reduce la presión sanguínea), tanto "administración" como sus variantes se entiende que incluyen la visión del compuesto o profármaco y otros agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. Cuando los agentes de una combinación se administran al mismo tiempo, éstos se pueden administrar en conjunto en una sola composición o se pueden administrar por separado.

45 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Por "farmacéuticamente aceptable" se hace referencia a que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

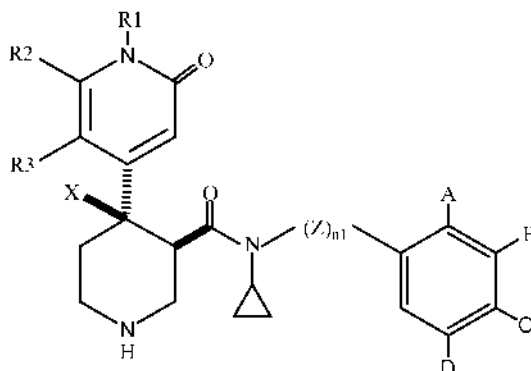
- 50 El término "sujeto" cómo se usa el presente documento se refiere a un animal, en realizaciones en particular, un mamífero, y en realizaciones específicas, un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad farmacéuticamente activa" como se usa en el presente documento se refiere

a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional médico está buscando. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo. En el presente documento, la expresión también incluye la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la renina y por lo tanto provocar la respuesta que se está buscando (es decir, una "cantidad física para inhibición"). Cuando el compuesto activo (es decir, principio activo) se administra como la sal, las referencias a la cantidad de principio activo se refieren a la forma libre (es decir, la forma no salina) del compuesto. En realizaciones específicas, esta cantidad está comprendida entre 1 mg y 1000 mg al día. En otras realizaciones, esta cantidad está comprendida entre 1 mg y 500 mg al día. En otras realizaciones, esta cantidad está comprendida entre 1 mg y 200 mg al día.

En el procedimiento de la presente invención (es decir, inhibición de renina), los compuestos de Fórmula I, opcionalmente en la forma de una sal, se pueden administrar mediante cualquier medio que produzca contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Tales procedimientos de administración, tal como se describen, forman realizaciones en particular de la presente invención. Los compuestos se pueden administrar mediante cualquier medio convencional disponible para uso en conjunto con agentes farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero por lo general se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención, por ejemplo, se pueden administrar por vía oral, por vía mucosal (que incluye administraciones sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), por vía parenteral (que incluye inyección subcutánea, inyección de bolo, intraarterial, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de administración mediante infusión), mediante pulverización por inhalación, transdérmica, tal como administración pasiva o iontoforética, o administración tópica, en la forma de una dosificación unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. Las técnicas de administración que se han descrito anteriormente que usan los compuestos como se describen en el presente documento forman realizaciones importantes de la presente invención. Algunos ejemplos de formas de dosificación contempladas como parte de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: comprimidos, comprimidos encapsulados, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanca, obleas, trociscos, pastillas para chupar, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas (emplastos), pastas, polvos, apósitos, cremas, tiritas, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplo, pulverizaciones o inhaladores nasales), geles, formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires, formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente, y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente. Las preparaciones líquidas adecuadas para administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden usar cualquiera de los medios habituales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden usar excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las composiciones parenterales se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y por lo general usan agua estéril como un vehículo y opcionalmente otros ingredientes, tales como un adyuvante de la solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica en las que el vehículo comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Alguna descripción adicional de procedimientos adecuados para uso en la preparación de composiciones farmacéuticas para uso en la presente invención y de ingredientes adecuados para uso en dichas composiciones se proporciona en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990.

La presente invención desvela un procedimiento para preparar compuestos de la siguiente fórmula:



en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxí C₁-C₅ y -O-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₃-CH₃, en los que el alquilo, alcoxí y -O-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₃-CH₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos y alcoxí C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alcoxí C₁-C₅,

(Z)_{n1} es alquilen C₁-C₂,

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁-C₅,
- (4) alcoxí C₁-C₅, and
- (5) -S-(CH₂)₀₋₃-CH₃,

en el que (3) y (4) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos,

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁-C₅,
- (4) alcoxí C₁-C₅,
- (5) -OH,
- (6) -CF₃,
- (7) -C(=O)-CH₃,
- (8) -O-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (9) -(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (10) -O-(alquilen C₁-C₅)-C(CH₃)₂-C(=O)OH, y
- (11) -O-(alquilen C₁-C₅)-C(CH₃)₂-C(=O)OCH₃,

en el que (3), (4), (8), (9) y (11) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos,

C se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y
- (3) alcoxí C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y

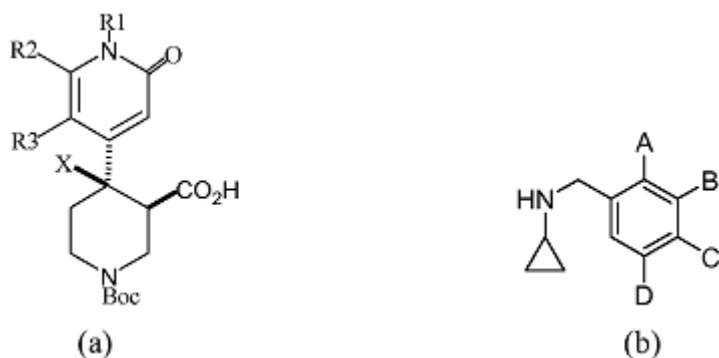
D se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁-C₅,
- (4) alcoxí C₁-C₅,
- (5) ciano C₁-C₅,
- (6) alquilen C₂-C₅-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (7) -(alquilen C₁-C₅)-N(H)-C(=O)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (8) -(alquilen C₁-C₅)-N(H)-C(=O)-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (9) -(alquilen C₁-C₅)-O-CHF₂,
- (10) -(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (11) -O-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
- (12) -(alquilen C₁-C₅)-OH,
- (13) -S-(alquilen C₁-C₅)-OH,
- (14) -SCF₃, y
- (15) -N(H)-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,

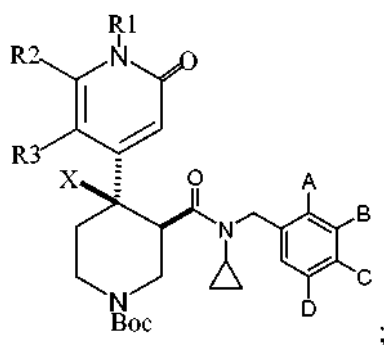
en el que (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13) y (15) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos,

que comprende las siguientes etapas:

(1) acoplar un compuesto de fórmula (a), o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (b), o una sal del mismo:



en presencia de un disolvente, para formar un compuesto de fórmula (c), o una sal del mismo

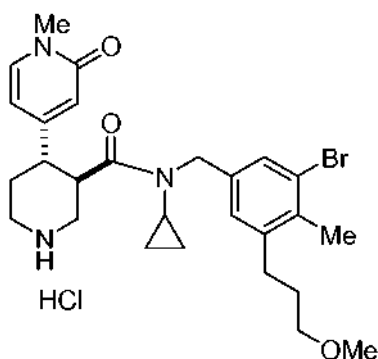


y

- 5 (2) desproteger el compuesto (c) mediante la retirada de Boc.

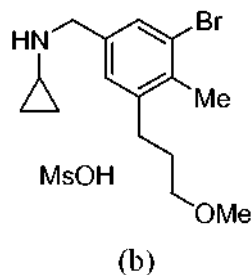
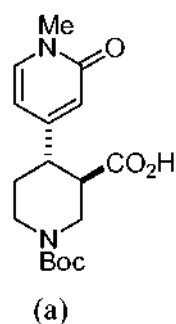
En realizaciones específicas, el disolvente es/comprende uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en: DMF, cloruro de oxalilo e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$. En realizaciones específicas, la etapa de desprotección se realiza con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en: HCl, IPA y MTBE.

- 10 En particular, la presente invención desvela un procedimiento para la preparación de compuestos de la siguiente fórmula:

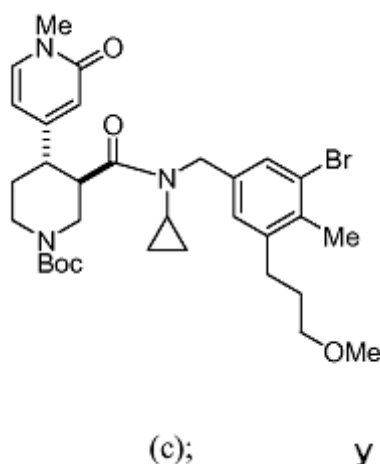


que comprende las siguientes etapas:

- (1) acoplar compuestos de fórmula (a) que tienen un grupo Boc y la fórmula (b) que sigue a continuación en presencia de DMF, cloruro de oxalilo e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$:



para formar un compuesto de fórmula (c)



(2) desproteger el compuesto formado mediante la retirada del grupo Boc en presencia de HCl, IPA y MTBE.

5 Procedimientos de Síntesis

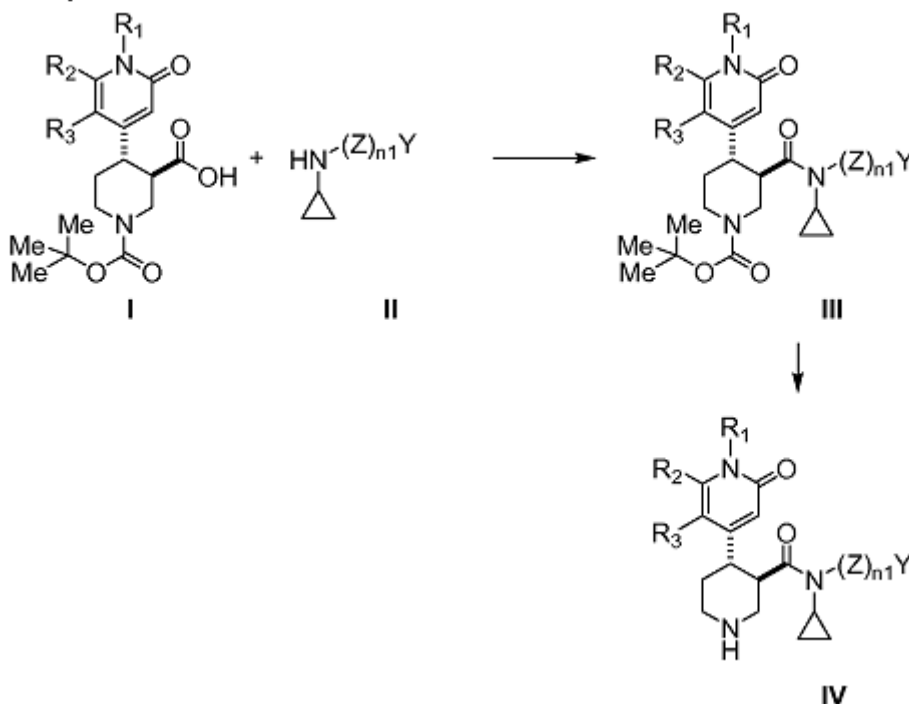
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una diversidad de procedimientos que se representan en los esquemas de reacción de síntesis ilustrativos que se muestran y se describen a continuación que forman realizaciones en particular de la presente invención. Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos por lo general están disponibles ya sea en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se prepara mediante procedimientos conocidos por los expertos en la material siguiendo procedimientos que se establecen en referencias tales como Reagents for Organic Synthesis de Fieser y Fieser; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2.sup.nd edición de Wiley-VCH, Nueva York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost y I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción de síntesis y ejemplos son simplemente ilustrativos de algunos procedimientos mediante los que se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas de reacción de síntesis y serán sugeridos por un experto en la materia a la que se ha hecho referencia en la divulgación contenida en la presente solicitud.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas de reacción de síntesis se pueden aislar y unificar, si se desea, usando técnicas convencionales, que incluyen, pero no se limita, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyen constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se indique específicamente de otro modo, los procedimientos experimentales se realizaron en las siguientes condiciones. La evaporación del disolvente se realizó usando rotavapor a presión reducida (600-4000 pascales: 4,5-30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C. Por lo general, las reacciones se realizan en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente si no se menciona de otro modo. Los disolventes anhidros tales como THF, DMF, Et₂O, DME y Tolueno son de calidad comercial. Los reactivos son de calidad comercial y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía ultrarrápida se realiza sobre gel de sílice (malla de 230-400). El transcurso de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina (TLC) o espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) y los tiempos de reacción proporcionados son solamente con fines de ilustración. La estructura y pureza de todos los productos finales se comprobó mediante TLC, espectrometría de masas, RMN ¹H y cromatografía líquida a

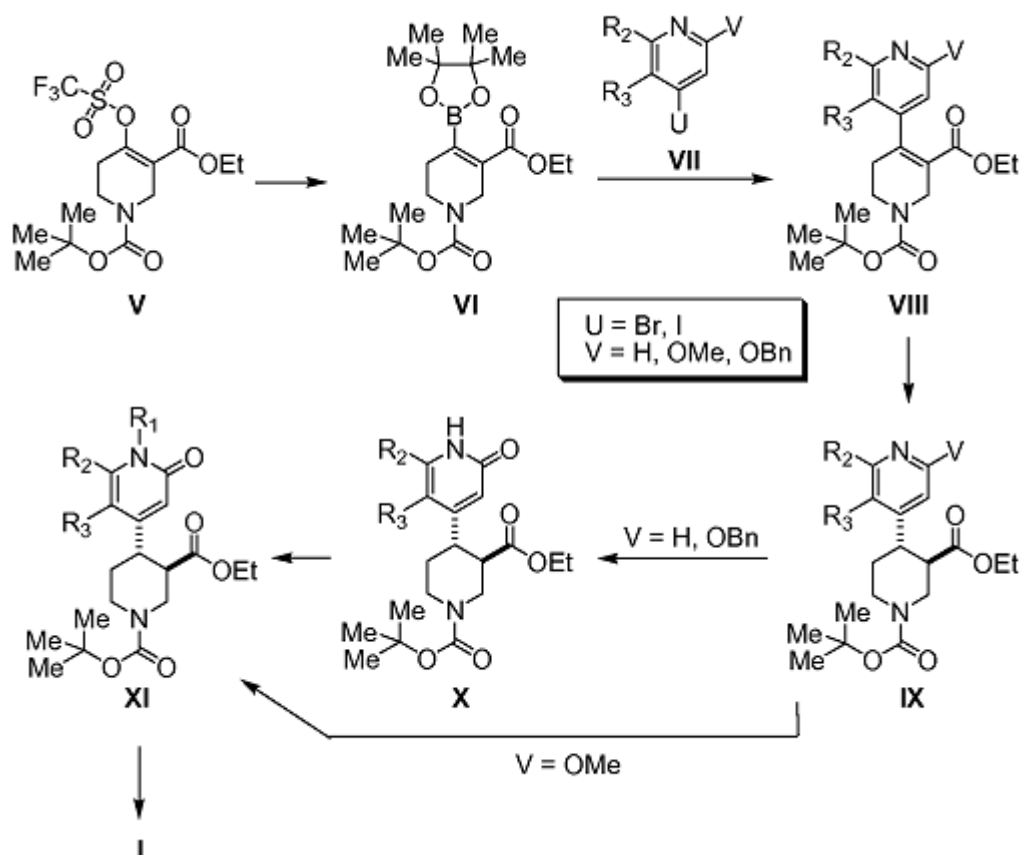
alta presión (HPLC). Los símbolos químicos tienen sus significados habituales. También se usaron siguientes abreviaturas: v (volumen), p (peso), p. e. (punto de ebullición), p. f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (mol(es)), mmol (milimol(es)), eq. (equivalente(s)). A menos que se especifique de otro modo, todas las variables que se mencionan a continuación tienen los significados que se han proporcionado anteriormente.

Por lo general, los compuestos de la presente invención se puede preparar mediante el acoplamiento de una piridona **I** sustituida apropiadamente con una amina **II** funcionalizada apropiadamente, seguido de la retirada del grupo protector BOC de la amida **III** (**Esquema 1**).

Esquema 1

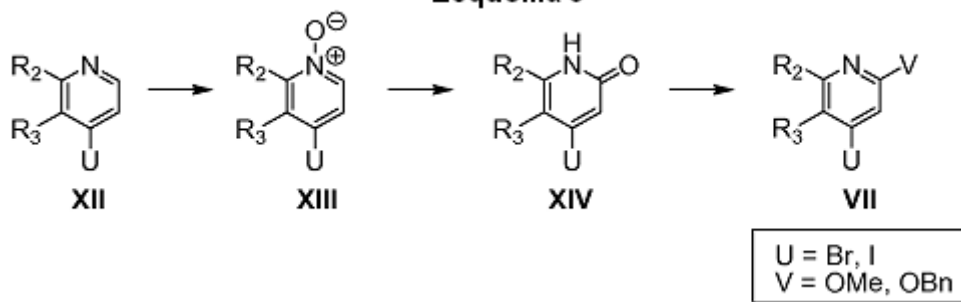
La síntesis de la piridona **I** necesaria, por ejemplo, se puede realizar tal como se ha hecho a modo de ejemplo en el **Esquema 2**. Por lo general, el acoplamiento de Suzuki catalizado con metal del boronato **VI**, preparado a partir del triflato **V** conocido (por ejemplo, Ujjarnwalla y col., Bioorg. Med. Chem. Lett.; 15 (18), 2005, p. 4023-4028), con el haluro **VII**, puede proporcionar el éster α,β -insaturado **VIII**. La reducción del doble enlace se consigue de la manera más conveniente usando ya sea yoduro de magnesio o samario, y posterior equilibrio mediado con base, a continuación debería proporcionar el éster saturado **IX** como un solo diastereómero. Su conversión en la piridona **X** correspondiente se puede conseguir en dos etapas mediante el tratamiento inicial del éster **IX** con mCPBA; o un oxidante equivalente, seguido de la reacción del *N*-óxido de piridina resultante con TFAA en trietilamina; o un promotor de la transposición equivalente. Como alternativa, para casos en los que el grupo V del éster **IX** es OBn, una simple hidrogenación en condiciones habituales proporcionaría directamente la piridona **X**. Además, para casos en los que el grupo V del éster **IX** es OMe, la reacción con un haluro de alquilo en presencia de yoduro sódico proporcionaría la piridona **XI**. De hecho, **XI** se puede conseguir mediante la *N*-alquilación de la piridona **X** con un reactivo apropiado. Por último, la saponificación de la piridona **XI** proporcionaría la piridona **I**.

Esquema 2



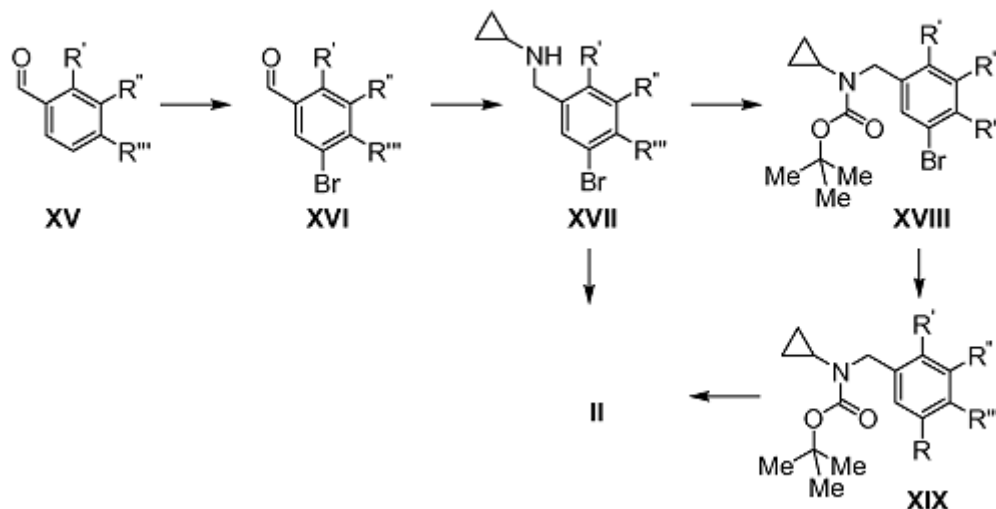
Para los haluros VII usados en la preparación de I en los que V es OMe u OBn, su síntesis se puede conseguir más fácilmente a partir de la piridona XIV correspondiente. Por ejemplo, esta transformación se puede realizar haciendo reaccionar la piridona XIV ya sea con haluro de metilo o bencilo en presencia de carbonato de plata (Esquema 3). Para los casos en los que la piridona XIV no estaba disponible en el mercado ni se conocía en la bibliografía, el compuesto necesario se podría preparar a partir de su piridina XII correspondiente mediante la intermediación del N-óxido de piridina XIII.

Esquema 3



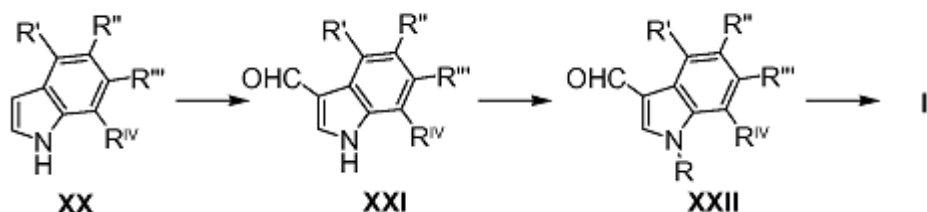
En la mayoría de los casos, los enfoques para la preparación de la amina II usados en el Esquema 1 ya se han desvelado en la solicitud de patente publicada WO 2007/009250 A1. Los que no se conocen todavía se pueden sintetizar de acuerdo con, por ejemplo, los procedimientos que se usan a modo de ejemplo en el Esquema 4. Cuando sea apropiado, el aldehído XV se bromo primero de forma regioselectiva. El bromuro XVI resultante a continuación se somete a las condiciones de aminación reductora habituales para proporcionar la amina XVII. Si fuera necesario, la amina XVII se podría desproteger posteriormente en forma de su derivado de N-BOC XVIII correspondiente. Usando los acoplamientos habituales mediados con metal tales como las variantes de Suzuki o Buchwald-Hartwig, la cadena R en la amina II se podría unir en la amina XVII o en la amina XVIII. Algunas modificaciones químicas sencillas tales como hidrogenación, olefinación de Wittig, reducción, acilación, ozonólisis, oxidación y otras, cuando sea necesario, se pueden realizar para llegar al grupo R deseado en la amina II. Por último, para la amina XIX, se necesita una sencilla etapa de desprotección.

Esquema 4



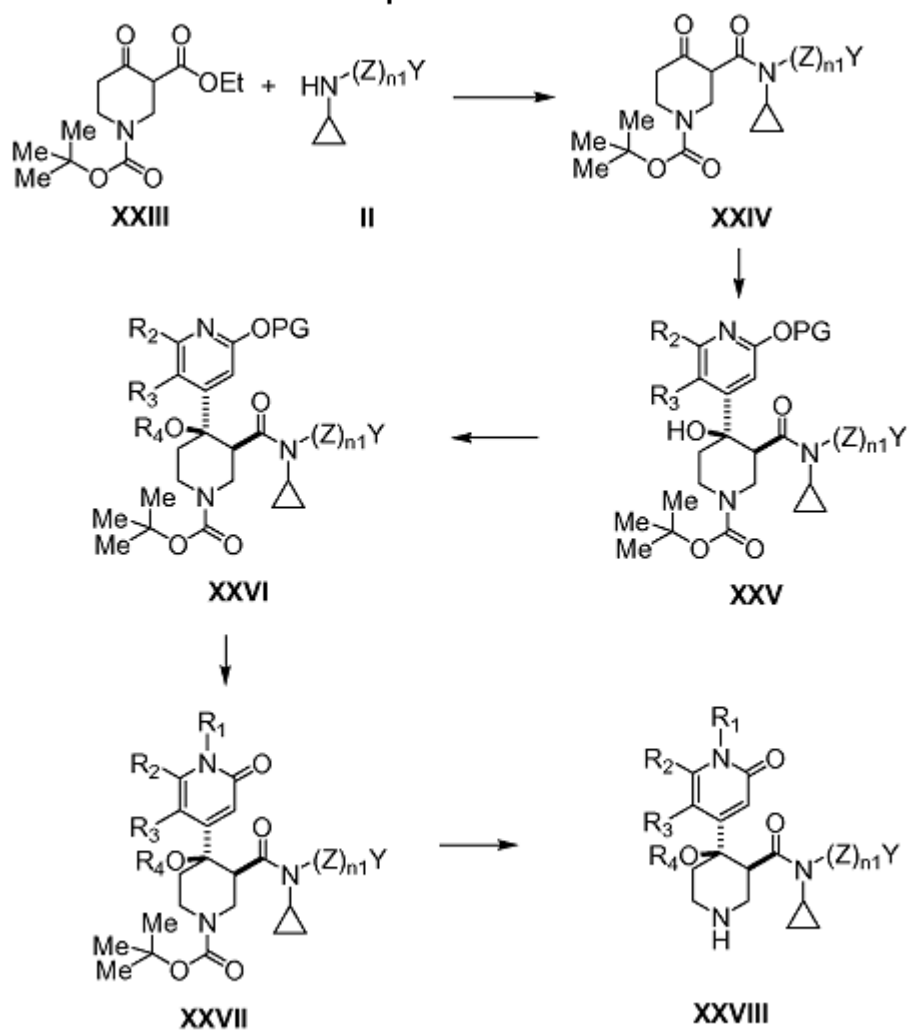
El indol es otro armazón común observado en la amina II. Estas aminas se pueden preparar, por ejemplo, a partir de la alquilación del indol **XXI** en las condiciones de reacción habituales. De nuevo, se pueden realizar modificaciones químicas sencillas tales como hidrogenación, olefinación de Wittig, reducción, acilación, ozonólisis, oxidación y otras, cuando sea necesario, para llegar al grupo R deseado en la amina II. Por último, la aminación reductora de **XXII** proporcionaría la amina II deseada. Aunque el indol **XXI** no esté disponible en el mercado, se puede conseguir mediante, por ejemplo, una simple formilación del indol **XX**, que se consigue de la manera más conveniente con POCl₃ en DMF.

Esquema 5



Para los compuestos de la presente invención que portan un grupo alcoxi en la posición 4 del anillo de piperidina, se consigue de la manera más conveniente a través de formación de amida inicial entre la amina II y el β-cetoéster **XXIII**, seguido de la adición de reactivo de Gignard derivado de una hidroxipiridina protegida adecuadamente y sustituida adecuadamente. La funcionalización del alcohol **XXV** resultante, si fuera necesario, precedería a la conversión de la hidroxipiridina **XXVI** protegida en la piridona **XXVII** deseada usando la química que se ha descrito anteriormente. Por último, la retirada de BOC se puede conseguir en las condiciones habituales (**Esquema 6**).

Esquema 6

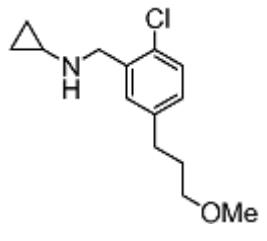
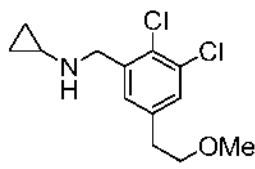
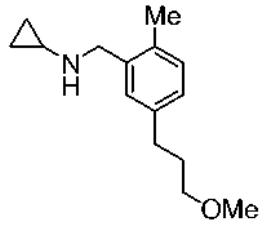
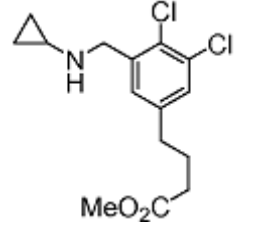
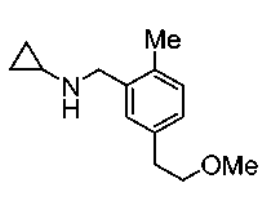
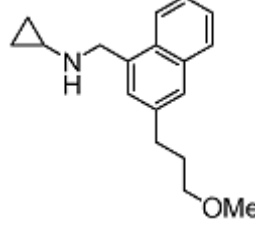
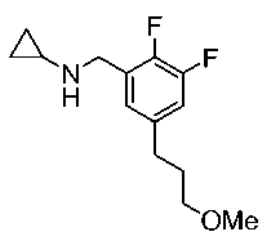
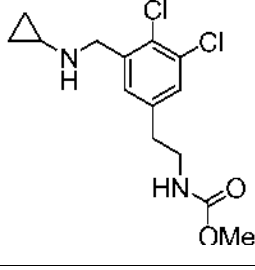
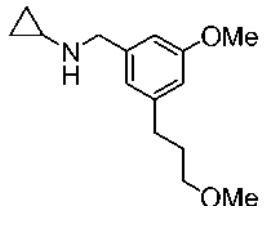
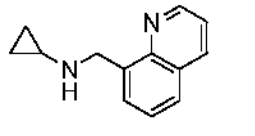
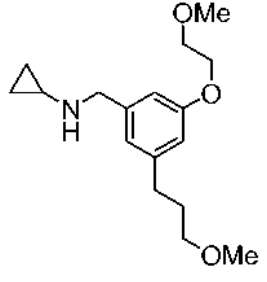
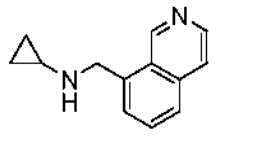


Algunos componentes básicos de ciclopropilamina representativos se muestran en la Tabla 1.

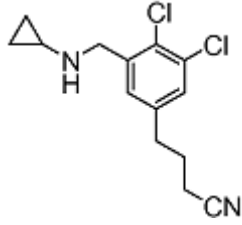
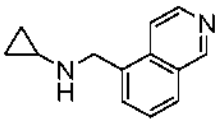
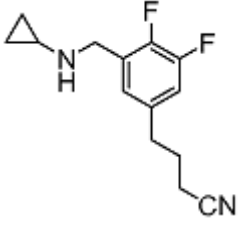
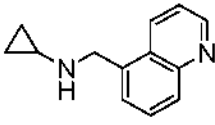
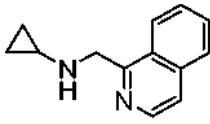
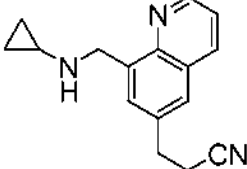
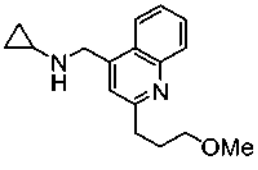
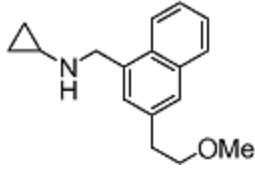
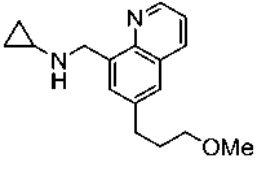
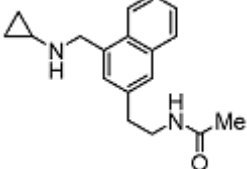
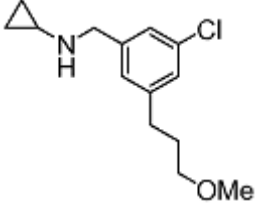
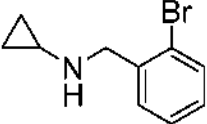
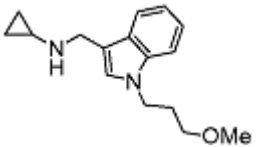
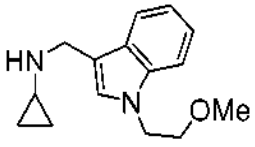
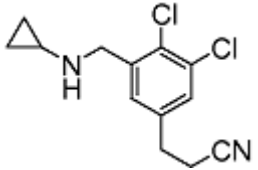
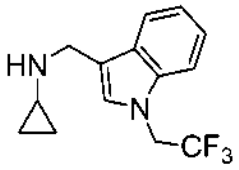
Tabla 1

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Amina 1		Amina 4	
Amina 2		Amina 5	

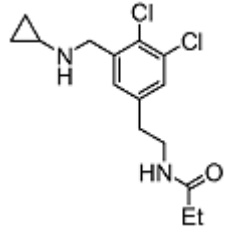
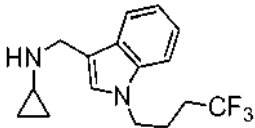
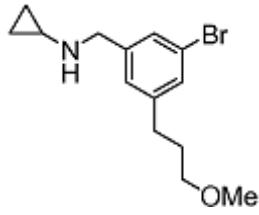
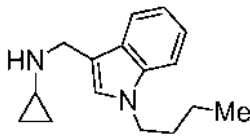
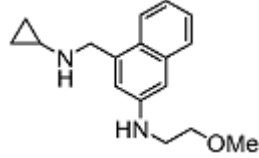
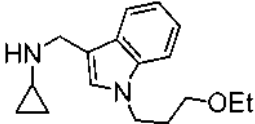
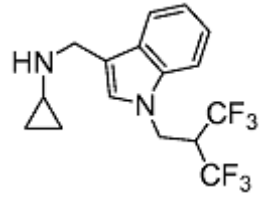
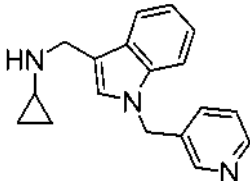
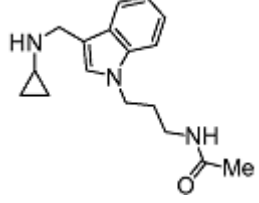
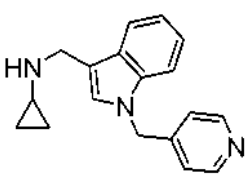
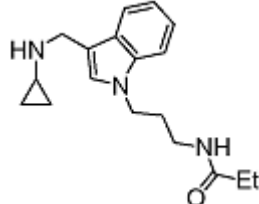
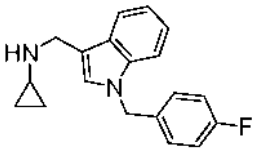
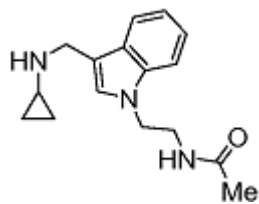
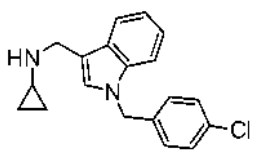
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Amina 3		Amina 6	
Amina 7		Amina 14	
Amina 8		Amina 15	
Amina 9		Amina 16	
Amina 10		Amina 17	
Amina 11		Amina 18	

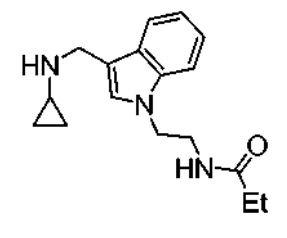
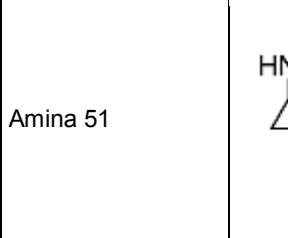
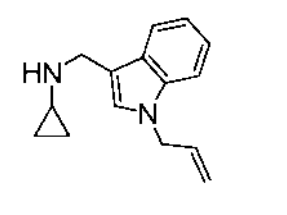
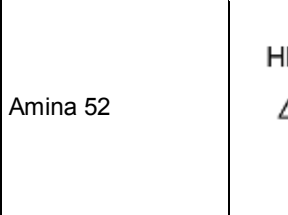
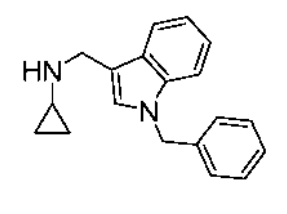
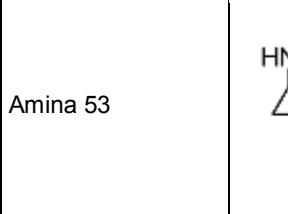
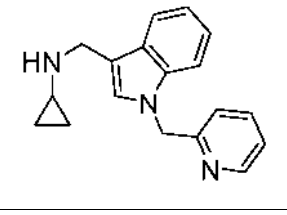
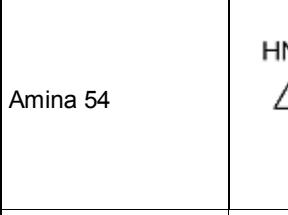
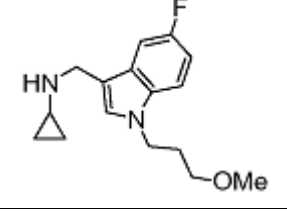
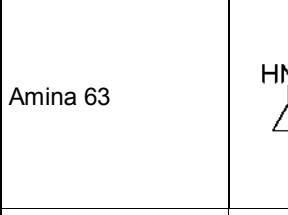
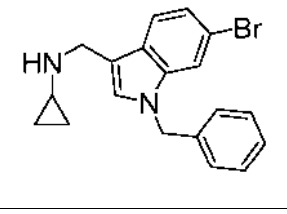
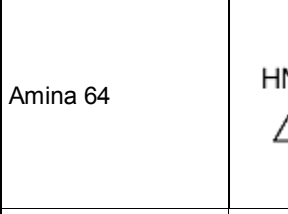
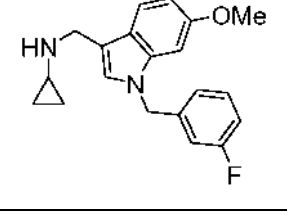
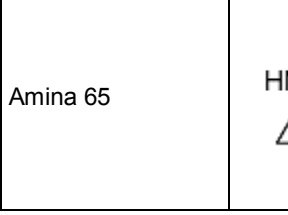
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Amina 12		Amina 19	
Amina 13		Amina 20	
Amina 21		Amina 30	
Amina 22		Amina 31	
Amina 23		Amina 32	
Amina 24		Amina 33	
Amina 25		Amina 34	
Amina 26		Amina 35	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Amina 27		Amina 36	
Amina 28		Amina 37	
Amina 29		Amina 38	
Amina 39		Amina 47	
Amina 40		Amina 48	
Amina 41		Amina 49	
Amina 42		Amina 50	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Amina 43		Amina 51	
Amina 44		Amina 52	
Amina 45		Amina 53	
Amina 46		Amina 54	
Amina 55		Amina 63	
Amina 56		Amina 64	
Amina 57		Amina 65	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Amina 58		Amina 66	
Amina 59		Amina 67	
Amina 60		Amina 68	
Amina 61		Amina 69	
Amina 62		Amina 70	
Amina 71		Amina 80	
Amina 72		Amina 81	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Amina 73		Amina 82	
Amina 74		Amina 83	
Amina 75		Amina 84	
Amina 76		Amina 85	
Amina 77		Amina 86	
Amina 78		Amina 87	
Amina 79		Amina 88	
Amina 89		Amina 91	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Amina 90		Amina 92	

Amina 1*N*-(2,3-Diclorobencil)ciclopropanamina

5 La **Amina 1** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en la solicitud de patente publicada WO 2007/009250 A1.

Amina 2*N*-[5-Cloro-2-(3-metoxipropil)-4-piridinil]metil]ciclopropanamina

La **Amina 2** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en la solicitud de patente publicada WO 2007/009250 A1.

10 **Amina 3***N*-(2-Cloro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil]ciclopropanamina

La **Amina 3** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en la solicitud de patente publicada WO 2007/009250 A1.

Amina 415 *N*-[2-Cloro-5-[2-(metiloxi)etil]fenil]metil]ciclopropanamina

La **Amina 4** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en la solicitud de patente publicada WO 2007/009250 A1.

Amina 5*N*-(2,3-Dicloro-5-[3-(metoxipropil)propil]fenil]metil]ciclopropanamina

20 Etapa 1: 5-Bromo-2,3-diclorobenzaldehído

A una solución de TFA (0,38 M) de 2,3-diclorobenzaldehído (1 equiv.) se añadió ácido sulfúrico (5 equiv.). Durante un periodo de 3 h, se añadió *N*-bromosuccinimida (1,5 equiv.) en porciones a TA para proporcionar, por último, una solución de color amarillo-naranja. Después de 72 h, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con 9:1 en (v/v) de hexanos: éter y a continuación se lavó secuencialmente con agua, NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: *N*-[5-Bromo-2,3-diclorofenil]metil]ciclopropanamina

5 5-Bromo-2,3-diclorobenzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,1 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en una mezcla 2:1 (v/v) de THF: MeOH (0,17 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (10 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a TA durante 48 h. La reacción se inactivó con HCl ac. 1 N, se neutralizó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron a continuación con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: *N*-[2,3-Dicloro-5-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-1]fenil]metil]ciclopropanamina

N-[5-Bromo-2,3-diclorofenil]metil]ciclopropanamina (1 equiv.) de la etapa anterior y

4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1,5 equiv.) se combinaron en una mezcla 5:1 (v/v) de DMF: *n*-PrOH (0,17 M). A esta solución se añadió a continuación bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equiv.) y el recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a rellenar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 N (2 equiv.) y la suspensión bifásica resultante se calentó a 90 °C durante 8 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color rojo viscoso. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

10 Etapa 4: **Amina 5**

N-({2,3-Dicloro-5-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]fenil}metil)ciclopropanamina (1 equiv.) de la etapa anterior y paladio al 10 % en p/p sobre carbón vegetal (0,1 equiv.) se suspendieron en EtOAc (0,03 M). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H₂. En una atmósfera de H₂ cargada con globo, la suspensión de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la reacción se inactivó con CH₂Cl₂, se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 6

N-({2,3-Dicloro-5-[2-(metiloxi)etil]fenil}metil)ciclopropanamina

Etapa 1: [(5-Bromo-2,3-diclorofenil)metil]ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

20 *N*-[(5-Bromo-2,3-diclorofenil)metil]ciclopropanamina (1 equiv.) de la **Etapa 2, Amina 5** y bicarbonato de di-*terc*-butilo (1,1 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,17 M). A esta solución se añadió a continuación base de Hunig (1,2 equiv.) y la solución resultante de color amarillo se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con éter y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Ciclopropil[(2,3-dicloro-5-etenilfenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

30 El [(5-bromo-2,3-diclorofenil)metil]ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior y 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1 equiv.) se combinaron en una mezcla 2:1 (v/v) de DMF: *n*-PrOH (0,1 M). A esta solución se añadió a continuación acetato de paladio (II) (0,05 equiv.) y trifenilfosfina (0,15 equiv.) antes de evacuar el recipiente repetidamente y volver a rellenar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 N y la suspensión bifásica resultante se calentó a 90 °C durante 18 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con hexanos: éter a 1:1 (v/v). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 9:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Ciclopropil[(2,3-dicloro-5-(2-hidroxietil)fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

40 El ciclopropil[(2,3-dicloro-5-etenilfenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior, [Ir(COD)Cl]₂ (0,025 equiv.) y DPPB (0,05 equiv.) se combinaron en THF (0,11 M). A esta solución se añadió a continuación 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,3 equiv.) y la solución resultante de color rojo se agitó a TA durante 12 h. Por último, se añadió perborato sódico (solución acuosa 0,1 M, 1 equiv.) y la solución bifásica que ahora es de color negro se agitó vigorosamente a TA durante otras 12 h. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc:Hex a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: Ciclopropil[(2,3-dicloro-5-[2-(metiloxi)etil]fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

50 El ciclopropil[(2,3-dicloro-5-(2-hidroxietil)fenil)-metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) se recogió en THF (0,3 M). A esta solución se añadió a continuación hidruro sódico (dispersión al 60 % en p/p en aceite, 1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 5 min. Por último, se añadió yodometano (10 equiv.) y la solución que ahora es de color amarillo pálido se agitó en la oscuridad a TA durante otras 10 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre éter y HCl ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (contaminado con aceite) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 5: **Amina 6**

El ciclopropil({2,3-dicloro-5-[2-(metiloxi)etil]-fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior se recogió en CH_2Cl_2 (0,1 M). A esta solución se añadió a continuación HCl (4,0 M en dioxano, 30 equiv.) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) $\rightarrow$ EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 7

N-(2-Metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)ciclopropanamina

Etapa 1: 5-Cloro-*N*-ciclopropil-2-metilbenzamida

A una solución de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (1 equiv.) en tolueno (1 M) y DMF (1,2 equiv.) se añadió cloruro de oxalilo (1,2 equiv.) a 0 °C gota a gota durante 1 h. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano (1 M), se enfrió a 0 °C y se añadió secuencialmente ciclopropilamina (1,5 equiv.) y base de Hunig (2 equiv.) gota a gota. La suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. La reacción se inactivó con HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío hasta ~ 1/3 en volumen. A la suspensión resultante de color blanco se le añadió un volumen equivalente de hexanos y el compuesto del título se aisló mediante filtración con vacío.

Etapa 2: *N*-[(5-Cloro-2-metilfenil)metil]ciclopropanamina

A 0 °C, a una suspensión de 5-cloro-*N*-ciclopropil-2-metilbenzamida (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,4 M) se le añadió borano (1,0 M en THF, 3 equiv.). La suspensión resultante se calentó a TA durante 1 h y a continuación se calentó a reflujo durante 1 h. La solución que ahora es de color amarillo pálido se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 1 N. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h para asegurar la descomposición completa del complejo de amina-borano. Después de una neutralización cuidadosa con NaOH ac. 1 N, la fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex $\rightarrow$ Hex:Et₂O a 4:1 (v/v)) para revelar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: [(5-Cloro-2-metilfenil)metil]ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de *N*-[(5-cloro-2-metilfenil)metil]ciclopropanamina en THF (0,3 M) de la etapa anterior (1 equiv.) se añadió a hexametildisilazida potásico (0,5 M en tolueno, 1,2 equiv.) a -78 °C. Después de 1 h de agitación a -78 °C, se añadió bicarbonato de di-*tert*-butilo (1,1 equiv.) y la mezcla resultante se calentó lentamente a TA durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat y a continuación se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex $\rightarrow$ Hex:Et₂O a 4:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: Ciclopropil({2-metil-5-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

El [(5-Cloro-2-metilfenil)metil]ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1 equiv.) se combinaron en *n*-BuOH (0,48 M). A esta solución se añadió a continuación aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (0,02 equiv.), [2',6'-bis(metiloxi)-2-bifenilil](diciclohexil)fosfano (0,08 equiv.) y fosfato potásico en polvo (2 equiv.). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno antes de calentar suspensión resultante a 100 °C durante 16 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de SiO_2 . A continuación, el filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto obtenido de este modo se sometió directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex $\rightarrow$ Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)). El compuesto del título se aisló en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 5: Ciclopropil({2-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-carbamato de 1,1-dimetiletilo

El Ciclopropil({2-metil-5-[(*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior y paladio al 10 % en p/p sobre carbón vegetal (0,1 equiv.) se suspendieron en EtOAc (0,08 M). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H_2 . En una atmósfera de H_2 cargada con globo, la suspensión de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la reacción se inactivó con CH_2Cl_2 , se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex $\rightarrow$ Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 6: **Amina 7**

El Ciclopropil({2-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior se recogió en CH₂Cl₂ (0,1 M). A esta solución se añadió a continuación HCl (4,0 M en dioxano, 30 equiv.) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 8

10 *N*-({2-Metil-5-[2-(metiloxi)etil]fenil}metil)ciclopropanamina

La **Amina 8** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 6** pero usando en su lugar el [(5-cloro-2-metilfenil)metil]ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo de la **Etapa 3**.

La **Amina 7** como el sustrato, *n*-BuOH como el disolvente, aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo como la fuente de paladio, [2',6'-bis(metiloxi)-2-bifenilil](diciclohexil)fosfano como el ligando y fosfato potásico en polvo como la base para el acoplamiento de Suzuki (etapa 2).

Amina 9

N-({2,3-Difluoro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)ciclopropanamina

La **Amina 9** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 5** pero usando en su lugar 2,3-difluorobenzaldehído como material de partida.

20 **Amina 10**

N-({3-(Metiloxi)-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)ciclopropanamina

Etapa 1: 3-Bromo-5-hidroxibenzaldehído

A una solución de *n*-butilo litio (2,5 M en hexano, 2,1 equiv.) en tolueno (1,6 M) se añadió cloruro de *n*-butil magnesio (2,0 M en THF, 0,6 equiv.) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min antes de añadir una solución de 3,5-dibromofenol (1 equiv.) en tolueno (0,7 M) gota a gota a -10 °C durante un periodo de 35 min. Después de agitar a -10 °C durante un periodo adicional de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a -40 °C antes de añadir DMF (20 equiv.) gota a gota durante 20 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se permitió su agitación a TA durante 1 h. La reacción se inactivó cuidadosamente a 0 °C con HCl ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó un sólido de color amarillo. La recristalización del producto en bruto obtenido de este modo a partir de éter - hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color beige.

Etapa 2: 3-Hidroxi-5-[(*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]benzaldehído

El 3-bromo-5-hidroxibenzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y 2-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1 equiv.) se combinaron en DMF (0,05 M). A esta solución se añadió a continuación acetato de paladio (0,1 equiv.), trifenilfosfina (0,2 equiv.) y carbonato sódico ac. 2 M (4 equiv.). La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. El secado sobre MgSO₄, la filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionaron el producto en bruto en forma de un alquitrán de color marrón. La purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 4:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 2:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: 3-(Metiloxi)-5-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]benzaldehído

El 3-hidroxi-5-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]benzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior e yodometano (2,2 equiv.) se combinaron en acetona (0,07 M). A esta solución se añadió a continuación carbonato potásico (2 equiv.) y la suspensión de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y éter. El lavado acuoso se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación adicional del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 19:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: *N*-({3-(Metiloxi)-5-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]fenil}metil)-ciclopropanamina

A una solución de 3-(metiloxi)-5-[(1E)-3-(metiloxi)-1-prop-1-en-1-il]benzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior (1 equiv.) en diclorometano (0,5 M) se añadió ciclopropilamina (2 equiv.) y sulfato de magnesio (1,5 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 12 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración. La concentración del filtrado al vacío proporcionó la imina en bruto en forma de un aceite de color amarillo. Esto se recogió en metanol (0,3 M) y a continuación se añadió a 0 °C borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA durante 1 h y a continuación se agitó a TA durante 2 h. Después de inactivar cuidadosamente con NaHCO₃ ac. sat., la mezcla resultante se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, dorado.

Etapa 5: **Amina 10**

A una solución de *N*-({3-(metiloxi)-5-[(1E)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]fenil}metil)ciclopropanamina (1 equiv.) de la etapa anterior en EtOAc (0,04 M) se añadió paladio (10 % en p/p sobre carbón activado, 0,1 equiv.). El recipiente se evacuó y se volvió a cargar con hidrógeno. A continuación, la suspensión de reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 1,1 h. La reacción se inactivó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de Celite. Las sustancias insolubles se lavaron adicionalmente con EtOAc y metanol. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 11

N-({3-[[2-(Metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)ciclopropanamina

La **Amina 11** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 10** pero usando en su lugar 2-bromoetil metilo éter como el reactivo de alquilación, carbonato de cesio como la base y DMF como el disolvente en la etapa 3.

Amina 12

4-{3,4-Dicloro-5-[(ciclopropilamino)metil]fenil}butanonitrilo

Etapa 1: Ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(2-oxoetil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

El ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(2-hidroxietil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la **Etapa 3**, la **Amina 6** y bicarbonato sódico (1 equiv.) se suspendieron en CH₂Cl₂ (0,1 M). A 0 °C, se añadió DMP (1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y a continuación a TA durante 45 min. La reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, inestable.

Etapa 2: Ciclopropil{[2,3-dicloro-5-[(2E)-3-ciano-2-propen-1-il]fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión de cloruro de litio anhidro (1,2 equiv.) en THF (0,1 M) se añadió secuencialmente (cianometil)fosfonato de dietilo (1,2 equiv.) y DBU (1 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 15 min antes de añadir el ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(2-oxoetil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior gota a gota en forma de una solución de THF (0,1 M). Se permitió la agitación de la suspensión resultante de color rosa a TA durante 12 h antes de su inactivación cuidadosamente con HCl ac. 1 N y a continuación se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(3-cianopropil)fenil]-metil} carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de ciclopropil{[2,3-dicloro-5-[(2E)-3-ciano-2-propen-1-il]fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en EtOAc (0,04 M) se añadió paladio (10 % en p/p sobre carbón activado, 0,1 equiv.). El recipiente se evacuó y se volvió a cargar con hidrógeno. A continuación, la suspensión de reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 1,1 h. La reacción se inactivó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de Celite. Las sustancias insolubles se lavaron adicionalmente con EtOAc. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: **Amina 12**

A una solución de ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(3-cianopropil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,06 M) se añadió bromuro de cinc (II) (10 equiv.). La suspensión resultante se sonicó durante 15 min y a continuación se permitió su agitación a TA durante 18 h. La reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v))

proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 13

4-{3-[(Ciclopropilamino)metil]-4,5-difluorofenil}butanonitrilo

- 5 La **Amina 13** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 12** pero usando en su lugar ciclopropil[[2,3-difluoro-5-(2-hidroxietil)fenil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo preparado de forma análoga a partir de 2,3-difluorobenzaldehído.

Amina 14

4-{3,4-Dicloro-5-[(ciclopropilamino)metil]fenil}butanoato de metilo

- 10 La **Amina 14** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 12** pero sustituyendo el cloruro de litio anhidro, (cianometil)fosfonato de dietilo y DBU con (trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de metilo en la etapa de olefinación de Wittig (etapa 2).

Amina 15

N-{3-[3-(Metiloxi)propil]-1-naftalenil}metilciclopropanamina

Etapas 1: 3-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1-naftalenocarboxilato de metilo

- 15 3-Bromo-1-naftalenocarboxilato de metilo(1 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1,5 equiv.) se combinaron en una mezcla de DMF: *n*-PrOH a 5:1 (v/v) (0,2 M). A esta solución se añadió a continuación bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equiv.) y el recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a rellenar con nitrógeno. Por último, se añadió Na_2CO_3 ac. 2 N y la suspensión bifásica resultante se calentó a 90 °C durante 8 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con hexanos: éter a 1:1 (v/v). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, HCl ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo.
- 20

Etapas 2: 3-[3-(Metiloxi)propil]-1-naftalenocarboxilato de metilo

- 25 El 3-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior y paladio al 10 % en p/p sobre carbón vegetal (0,1 equiv.) se suspendieron en MeOH (0,08 M). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H_2 . En una atmósfera de H_2 cargada con globo, la suspensión de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la reacción se inactivó con CH_2Cl_2 , se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex $\rightarrow$ Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 30

Etapas 3: Ácido 3-[3-(metiloxi)propil]-1-naftalenocarboxílico

- 35 El 3-[3-(metiloxi)propil]-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior se recogió en una mezcla de MeOH: THF a 2:1 (v/v) (0,08 M). A esta solución se añadió a continuación LiOH (solución ac. 2,0 M, 3 equiv.) y la solución turbia resultante se agitó vigorosamente a TA durante 24 h. Los compuestos volátiles se retiraron a continuación al vacío y el pH del residuo se ajustó cuidadosamente a ~2 con HCl ac. 1 N antes de su extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 4: *N*-Ciclopropil-3-[3-(metiloxi)propil]-1-naftalenocarboxamida

- 40 A una solución de ácido 3-[3-(metiloxi)propil]-1-naftalenocarboxílico (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,1 M) de la etapa anterior se añadió cloruro de oxalilo (1,2 equiv.) a 0 °C (1,2 equiv.), seguido de unas cuantas gotas de DMF. La solución resultante se agitó a TA durante 2 h antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano (0,1 M), se enfrió a 0 °C y se añadió secuencialmente base de Hunig (1,2 equiv.) y ciclopropilamina (1,1 equiv.) gota a gota. La suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. La reacción se inactivó con HCl ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 45

Etapas 5: **Amina 15**

- 50 A una solución de *N*-ciclopropil-3-[3-(metiloxi)propil]-1-naftalenocarboxamida (1 equiv.) en THF (0,1 M) de la etapa anterior se añadió, a reflujo, complejo de borano-sulfuro de metilo (6,6 equiv.). Al recipiente de reacción se le unió un aparato de destilación de lecho corto y la mayoría de los compuestos volátiles se retiraron por destilación lentamente

durante un periodo de 1,5 h. La solución que ahora es de color amarillo se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 1 N. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h para asegurar la descomposición completa del complejo de amina-borano. Después de una neutralización cuidadosa con NaOH ac. 1 N, la fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) para revelar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 16

(2-{3,4-Dicloro-5-[(ciclopropilamino)metil]fenil}etil)carbamato de metilo

10 Etapa 1: Ciclopropil[(2,3-dicloro-5-formilfenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de ciclopropil[(2,3-dicloro-5-etenilfenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) en diclorometano (0,03 M) de la **Etapa 2, Amina 6** se burbujeó ozono recién generado a -78 °C hasta que se obtuvo un color azul persistente. A continuación se le añadió a esto trifenilfosfina (1,2 equiv.) en una porción rápida y la mezcla resultante se calentó lentamente a TA durante 3 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo restante se trituró con Hex:Et₂O a 2:1 (v/v). Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(hidroximetil)fenil]metil} carbamato de 1,1-dimetiletilo

20 A una solución de ciclopropil[(2,3-dicloro-5-formilfenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo en metanol (0,16 M) de la etapa anterior se añadió borohidruro sódico a 0 °C (1,3 equiv.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. El residuo resultante se repartió a continuación entre éter y HCl ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Metanosulfonato de {3,4-dicloro-5-[(ciclopropil{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)metil]fenil}metilo

30 A una solución de ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(hidroximetil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,1 M) se añadió secuencialmente base de Hunig a 0 °C (3 equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación a TA durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con éter y se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: Ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(cianometil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

35 A una solución de metanosulfonato de {3,4-dicloro-5-[(ciclopropil{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)metil]fenil}metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en DMSO (0,48 M) se añadió cianuro potásico (1,3 equiv.) y yoduro sódico (0,1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h antes de disolver con éter y se inactivó con NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 19:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: {[5-(2-Aminoetil)-2,3-diclorofenil]metil}ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

45 A una solución de ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(cianometil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior y hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (2 equiv.) en metanol (0,07 M) se añadió borohidruro sódico (10 equiv.) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y a continuación a TA durante 2 h. La suspensión que ahora es de color marrón se inactivó con NaOH ac. 1 N y a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron a través de un lecho de Celite. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amorfo de color marrón pálido.

50 Etapa 6: Ciclopropil{[2,3-dicloro-5-(2-[(metiloxi)carbonil]amino)etil]fenil} metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de {[5-(2-aminoetil)-2,3-diclorofenil]metil}ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,07 M) se añadió secuencialmente base de Hunig a 0 °C (1,2 equiv.) y cloroformiato de metilo. Se permitió que la solución resultante se calentara lentamente a TA durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó posteriormente con éter y se lavó secuencialmente con NaOH ac. 1 N, HCl ac. 1 N, agua y salmuera. A

continuación, el extracto de éter se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 19:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 7: **Amina 16**

- 5 A una solución de ciclopropil[[2,3-dicloro-5-(2-[[metiloxi]carbonil]amino)etil]fenil] metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,06 M) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 24:1 (v/v) CH₂Cl₂:MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 17

N-(8-Quinolinilmetil)ciclopropanamina

- 15 A una solución de 8-quinolincarbaldéido (1 equiv.) en diclorometano (0,13 M) se añadió sulfato de magnesio (1 equiv.) y ciclopropilamina (2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y se aclararon con diclorometano antes de concentrar el filtrado combinado al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se recogió en metanol (0,13 M) y a continuación se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h antes de inactivar con HCl ac. 1 N. El pH de la solución se ajustó a continuación a ~ 10 con NaOH ac. 1 N antes de su extracción con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

Amina 18

N-(8-Isoquinolinilmetil)ciclopropanamina

- 25 La **Amina 18** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 17** pero usando en su lugar 8-isoquinolina-carbaldéido como material de partida.

Amina 19

N-(5-Isoquinolinilmetil)ciclopropanamina

La **Amina 19** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 17** pero usando en su lugar 5-isoquinolina-carbaldéido como material de partida.

30 **Amina 20**

N-(5-Quinolinilmetil)ciclopropanamina

La **Amina 20** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 17** pero usando en su lugar 5-quinolincarbaldéido como material de partida.

Amina 21

- 35 *N*-(1-Isoquinolinilmetil)ciclopropanamina

La **Amina 21** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 17** pero usando en su lugar 1-isoquinolina-carbaldéido como material de partida.

Amina 22

N-({2-[3-(Metiloxi)propil]-4-quinolinil}metil)ciclopropanamina

- 40 La **Amina 22** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en la solicitud de patente publicada WO 2007/009250 A1.

Amina 23

N-({6-[3-(Metiloxi)propil]-8-quinolinil}metil)ciclopropanamina

Etapa 1: 6-({[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-8-quinolincarbaldéido

- 45 A una solución de 8-bromo-6-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)quinolina (1 equiv.) en THF (0,06 M) se añadió *n*-butil litio a -78 °C (2,5 M en hexano, 2,1 equiv.) gota a gota durante un periodo de 10 min. La solución resultante de

color amarillo se agitó a -78 °C durante 15 min antes de añadir DMF (2 equiv.) gota a gota durante un periodo de 10 min. La solución que ahora es de color rojo se agitó a -78 °C durante otras 2 h antes de inactivar la mezcla de reacción con la adición de NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó después del reposo.

Etapas 2: N-[[[6-((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi]metil]-8-quinolinil]metil]ciclopropanamina

A una solución de 6-[[[6-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi]metil]-8-quinolincarbaldéido (1 equiv.) en diclorometano (0,12 M) de la etapa anterior se añadió sulfato de magnesio (1 equiv.) y ciclopropilamina (2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y se aclararon con diclorometano antes de concentrar el filtrado combinado al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se recogió en metanol (0,12 M) y a continuación se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre éter y NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 3: Ciclopropil[[6-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi]metil]-8-quinolinil]metil] carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de N-[[[6-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi]metil]-8-quinolinil]metil]ciclopropanamina (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,12 M) se añadieron secuencialmente base de Hunig (1,2 equiv.) y bicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 8 h. a continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapas 4: Ciclopropil[[6-(hidroximetil)-8-quinolinil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de ciclopropil[[6-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi]metil]-8-quinolinil]metil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,12 M) se añadió TBAF (1,0 M en hexano, 1,6 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. El residuo resultante se repartió entre éter y agua. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapas 5: Ciclopropil[[6-formil-8-quinolinil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión de ciclopropil[[6-(hidroximetil)-8-quinolinil]metil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior y bicarbonato sódico (1,1 equiv.) en diclorometano (0,1 M) se añadió DMP (1,1 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h antes de su inactivación con NaHSO₃ ac. sat. y a continuación se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 6: 3-{8-[(Ciclopropil[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino)metil]-6-quinolinil}-2-propenoato de metilo

A una solución de ciclopropil[[6-formil-8-quinolinil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,06 M) se añadió (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (1,1 equiv.) a 0 °C. A continuación, se permitió que la solución resultante se calentara lentamente a TA durante 4 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 7: 3-{8-[(Ciclopropil[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino)metil]-6-quinolinil}propanoato de metilo

A una solución de 3-{8-[(ciclopropil[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino)metil]-6-quinolinil}-2-propenoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en EtOAc (0,1 M) se añadió paladio (10 % (p/p) sobre carbono, 0,1 equiv.). La suspensión resultante se evacuó y se volvió a cargar repetidamente con hidrógeno. Por último, se permitió que la suspensión de reacción se agitara en una atmósfera de globo cargado con hidrógeno durante 3 h. La reacción se inactivó con la adición de diclorometano y se filtró a través de un lecho de Celite. A continuación, el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 8: Ciclopropil[[6-(3-hidroxi)propil]-8-quinolinil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de 3-{8-[(ciclopropil{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)metil]-6-quinolinil}propanoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,08 M) se añadió borohidruro de litio (5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 14 h antes de diluir con éter y se inactivó con NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un aceite incoloro.

Etapa 9: Ciclopropil{[6-[3-(metiloxi)propil]-8-quinolinil]metil} carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de ciclopropil{[6-(3-hidroxipropil)-8-quinolinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,3 M) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % (p/p) en aceite de parafina, 1,2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 15 min antes de añadir yodometano (1,4 equiv.). La solución que ahora es de color amarillo se agitó a TA durante 12 h antes de inactivar la reacción con la adición de NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 10: **Amina 23**

A una solución de ciclopropil{[6-[3-(metiloxi)propil]-8-quinolinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,06 M) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 6 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Amina 24

N-{[3-Cloro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil}ciclopropanamina

Etapa 1: *N*-{[3-Bromo-5-clorofenil]metil}ciclopropanamina

A una solución de 3-bromo-5-clorobenzaldehído (1 equiv.) en MeOH:THF a 4:1 (v/v) (0,06 M) y ciclopropilamina (1,1 equiv.) se añadió cianoborohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones seguido de ácido acético puro (3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se recogió en éter y NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: *N*-{[3-Cloro-5-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]fenil]metil}ciclopropanamina

A una solución de *N*-{[3-bromo-5-clorofenil]metil}ciclopropanamina (1 equiv.) en DMF:*n*-propanol a 4:1 (v/v) (0,15 M) de la etapa anterior y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (2 equiv.) se añadió *trans*-dibromobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equiv.), seguido de carbonato sódico (solución acuosa 2 M, 3 equiv.). El recipiente de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno cinco veces y a continuación se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió en NH₄Cl ac. sat. y a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 3:7 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite.

Etapa 3: **Amina 24**

A una solución de *N*-{[3-cloro-5-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]fenil]metil}ciclopropanamina (1 equiv.) de la etapa anterior en EtOAc (0,2 M) se añadió paladio (10 % (p/p) sobre carbono, 0,4 equiv.). El recipiente de reacción se evacuó y se purgó con hidrógeno dos veces y a continuación se agitó a TA durante 14 h. A continuación, la suspensión de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice y las sustancias insolubles se aclararon con EtOAc. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color verde pálido.

Amina 25

N-{[1-(3-Metoxipropil)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

Etapa 1: 1-(3-Metoxipropil)-1*H*-indol-3-carbaldehído

A una solución de indol-3-carbaldehído (1 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % (p/p) en aceite, 1,1 equiv.) a 0 °C seguido de 1-bromo-3-metoxipropano (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó a continuación con éter, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 1:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapla 2: Amina 25

A una solución de 1-(3-metoxipropil)-1*H*-indol-3-carbaldehído (1 equiv.) en CH₂Cl₂:MeOH a 3:1 (v/v) (0,1 M) se añadió ciclopropilamina (2 equiv.), ácido acético (2,5 equiv.) y a continuación triacetoxiborohidruro sódico (1,5 equiv.) a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a TA y se agitó a TA durante 3 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. saturado, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 96:4 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 26

3-{3,4-Dicloro-5-[(ciclopropilamino)metil]fenil}propanonitrilo

Etapla 1: (5-Bromo-2,3-diclorofenil)metanol

A una solución de 5-bromo-2,3-diclorobenzaldehído (1 equiv.) en MeOH:THF (0,38 M) a 5:1 (v/v) de la **Etapla 1, Amina 5** se añadió borohidruro sódico a 0 °C (1,1 equiv.) en porciones durante 45 min. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. El residuo resultante se repartió a continuación entre éter y HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 2: {(5-Bromo-2,3-diclorofenil)metil}oxi(1,1-dimetiletil)dimetilsilano

A una solución de (5-bromo-2,3-diclorofenil)metanol (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,34 M) se añadió cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (1,1 equiv.) e imidazol (1,5 equiv.). La solución resultante de color amarillo se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con éter y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, agua y salmuera. El extracto de éter se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite incoloro.

Etapla 3: {(2,3-Dicloro-5-etenilfenil)metil}oxi(1,1-dimetiletil)dimetilsilano

El {(5-bromo-2,3-diclorofenil)metil}oxi(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (1 equiv.) de la etapa anterior y 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1 equiv.) se combinaron en una mezcla de DMF: *n*-PrOH (0,11 M) a 2:1 (v/v). A esta solución se añadió a continuación acetato de paladio (II) (0,05 equiv.) y trifenilfosfina (0,15 equiv.) antes de evacuar el recipiente repetidamente y se volvió a rellenar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 N y la suspensión bifásica resultante se calentó a 90 °C durante 8 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con hexanos: éter a 1:1 (v/v). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color negro.

Etapla 4: 2-[3,4-Dicloro-5-({(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi)metil]fenil]etanol

El {(2,3-dicloro-5-etenilfenil)metil}oxi(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (1 equiv.) de la etapa anterior, [Ir(COD)Cl]₂ (0,025 equiv.) y DPPB (0,05 equiv.) se combinaron en THF (0,11 M). A esta solución se añadió a continuación 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,3 equiv.) y la solución resultante de color rojo se agitó a TA durante 16 h. Por último, se añadió perborato sódico (solución acuosa 0,1 M, 1 equiv.) y la solución bifásica que ahora es de color negro se agitó vigorosamente a TA durante otras 8 h. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color negro. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc:Hex a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapla 5: Metanosulfonato de 2-[3,4-dicloro-5-({(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi)metil]fenil]etilo

A una solución de 2-[3,4-dicloro-5-({(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi)metil]fenil]etanol (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,11 M) se añadió base de Hunig a 0 °C (1,5 equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (1,1 equiv.). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y a TA durante 15 min. La reacción se diluyó a continuación con éter y se inactivó con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.

Etapla 6: 3-[3,4-Dicloro-5-({(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi)metil]fenil]propanonitrilo

A una solución de metanosulfonato de 2-[3,4-dicloro-5-({(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}oxi)metil]fenil]etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en DMSO (0,4 M) se añadió cianuro potásico (1,3 equiv.). La solución resultante se agitó a 80 °C

durante 4 h. La reacción se diluyó a continuación con éter y se inactivó con agua. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa.

5 Etapa 7: 3-[3,4-Dicloro-5-(hidroximetil)fenil]propanonitrilo

A una solución de 3-[3,4-dicloro-5-([(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil]fenil]propanonitrilo (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,1 M) se añadió TBAF (solución de THF 1,0 M, 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. La reacción se diluyó a continuación con éter y se inactivó con agua. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) $\rightarrow$ Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 8: 3-(3,4-Dicloro-5-formilfenil)propanonitrilo

A una suspensión de 3-[3,4-dicloro-5-(hidroximetil)fenil]propanonitrilo (1 equiv.) de la etapa anterior y bicarbonato sódico (1,1 equiv.) en diclorometano (0,1 M) se añadió DMP (1,1 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h antes de su inactivación con NaHSO_3 ac. sat. y a continuación se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco.

20 Etapa 9: **Amina 26**

A una solución de 3-(3,4-dicloro-5-formilfenil)propanonitrilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,11 M) se añadió sulfato de magnesio (1 equiv.) y ciclopropilamina (1,2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y se aclararon con diclorometano antes de concentrar el filtrado combinado al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se recogió en metanol (0,11 M) y a continuación se añadió borohidruro sódico (3 equiv.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre éter y NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) $\rightarrow$ EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 27

N-(2-{3,4-Dicloro-5-[(ciclopropilamino)metil]fenil}etil)propanamida

Etapa 1: {[5-(2-Azidoetil)-2,3-diclorofenil]metil}oxi(1,1-dimetiletil)dimetilsilano

A una solución de metanosulfonato de 2-[3,4-dicloro-5-([(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil]fenil]etilo (1 equiv.) en DMF (0,4 M) de la **Etapa 5, Amina 26** se añadió azida sódica a TA (5 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 12 h y a continuación a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con éter y se lavó con agua. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color rosa.

40 Etapa 2: 2-[3,4-Dicloro-5-([(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil]fenil]etanamina

A una solución de {[5-(2-azidoetil)-2,3-diclorofenil]metil}oxi(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,1 M) y trifenilfosfina (1,2 equiv.) se añadió agua (3 equiv.). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 18 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y la purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 : NH_3 2,0 M a 96:4 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: *N*-(2-[3,4-Dicloro-5-([(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil]fenil)-etil)propanamida

A una solución de 2-[3,4-dicloro-5-([(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil]fenil]etanamina (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,2 M), base de Hunig (3 equiv.) y ácido propiónico (1,1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color rojizo se diluyó con éter y se lavó secuencialmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. Me explican a continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color marrón. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex:EtOAc a 7:3 (v/v) $\rightarrow$ EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: *N*-[2-[3,4-Dicloro-5-(hidroximetil)fenil]etil]propanamida

A una solución de *N*-[2-[3,4-dicloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil]fenil]etil]propanamida (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,12 M) se añadió TBAF (solución de THF 1,0 M, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La solución que ahora es de color naranja se diluyó con éter y se inactivó con NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 5: *N*-[2-(3,4-Dicloro-5-formilfenil)etil]propanamida

A una suspensión de *N*-[2-[3,4-dicloro-5-(hidroximetil)fenil]etil]propanamida (1 equiv.) de la etapa anterior y bicarbonato sódico (1,1 equiv.) en diclorometano (0,1 M) se añadió DMP (1,1 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h antes de su inactivación con NaHSO₃ ac. sat. y a continuación se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 19:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 6: **Amina 27**

A una solución de *N*-[2-(3,4-dicloro-5-formilfenil)-etil]propanamida (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,11 M) se añadió sulfato de magnesio (1 equiv.) y ciclopropilamina (1,2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y se aclararon con diclorometano antes de concentrar el filtrado combinado al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se recogió en metanol (0,11 M) y a continuación se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 95:5 en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 28*N*-[3-Bromo-5-(3-metoxipropil)bencil]ciclopropanamina

Etapa 1: 3-Bromo-5-(3-metoxipropil)benzaldehído

A una solución de *o*-alil metil éter (3,1 equiv.) en THF (0,3 M) a TA se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (1,0 equiv.). La solución se agitó a TA durante 30 min. A esta solución se añadió a continuación secuencialmente 3,5-dibromobenzaldehído (1,0 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (0,025 equiv.) y metóxido sódico sólido (1,5 equiv.). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5:95 (v/v) EtOAc:Hex → 7:3 (v/v) EtOAc:Hex) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: **Amina 28**

El 3-bromo-5-(3-metoxipropil)benzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,19 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 23 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en MeOH (0,19 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación TA durante 16 h. La reacción se inactivó mediante agitación con HCl ac. 2 N durante 30 min. La mezcla resultante se basificó posteriormente con NaOH ac. 1 N y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se extrajo con Et₂O a partir de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 294-[(Ciclopropilamino)metil]-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-naftalenamina

Etapa 1: 3-[[2-(Metiloxi)etil]amino]-1-naftalenocarboxilato de metilo

Carbonato de cesio recién purificado (1,4 equiv.), acetato de paladio (II) (0,02 equiv.) y rac-BINAP (0,03 equiv.) se combinaron en tolueno anhidro (0,25 M). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. Por último, se añadieron 3-bromo-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) y 2-metoxietilamina (1,2 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 20 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con éter y se filtró a través de un lecho de celite. La concentración del filtrado al vacío proporcionó un aceite de color

marrón que se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 19:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Ácido 3-[[2-(Metiloxi)etil]amino]-1-naftalenocarboxílico

El 3-[[2-(metiloxi)etil]amino]-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior se recogió en una mezcla de MeOH: THF (0,08 M) a 2:1 (v/v). A esta solución se añadió a continuación LiOH (solución ac. 1,0 M, 3,4 equiv.) y la solución turbia resultante se agitó vigorosamente a TA durante 16 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el pH del residuo se ajustó cuidadosamente a ~2 con HCl ac. 1 N antes de su extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: N-Ciclopropil-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]-1-naftalenocarboxamida

A una solución de ácido 3-[[2-(metiloxi)etil]amino]-1-naftalenocarboxílico (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,1 M), base de Hunig (3 equiv.) y ciclopropilamina (1,5 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color rojizo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color marrón. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 4:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: **Amina 29**

A una solución de N-ciclopropil-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]-1-naftalenocarboxamida (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,09 M) se añadió, a reflujo, complejo de borano-sulfuro de metilo (6,2 equiv.). Al recipiente de reacción se le unió a continuación un aparato de destilación de lecho corto y la mayoría de los compuestos volátiles se retiraron por destilación lentamente durante un periodo de 1 h. La solución que ahora es de color marrón se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 1 N. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h para asegurar la descomposición completa del complejo de amina-borano. Después de una neutralización cuidadosa con NaOH ac. 1 N, la fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 3:2 (v/v) → EtOAc) para revelar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se oscureció rápidamente después de reposo.

Amina 30

3-{8-[(Ciclopropilamino)metil]-6-quinolinil}propanonitrilo

Etapa 1: {[6-(2-Cianoetenil)-8-quinolinil]metil}ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión de cloruro de litio recién preparado (1,2 equiv.) en THF (0,13 M) y fosfonato de dietil(cianometil) (1,2 equiv.) se añadió DBU (1,2 equiv.). La suspensión de reacción se agitó a TA durante 30 min antes de añadir por último ciclopropil[(6-formil-8-quinolinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv., **Amina 23, Etapa 5**). A continuación, se permitió que la solución resultante se agitara a TA durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto obtenida de este modo se inactivó con HCl ac. al 10 % y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: {[6-(2-Cianoetil)-8-quinolinil]metil}ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de {[6-(2-cianoetenil)-8-quinolinil]metil}ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en EtOAc (0,1 M) se añadió paladio (10 % (p/p) sobre carbono, 0,2 equiv.). La suspensión resultante se evacuó y se volvió a cargar repetidamente con hidrógeno. Por último, se permitió que la suspensión de reacción se agitara en una atmósfera de globo cargado con hidrógeno durante 4 h. La reacción se inactivó con la adición de diclorometano y se filtró a través de un lecho de Celite. A continuación, el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: **Amina 30**

A una solución de {[6-(2-cianoetil)-8-quinolinil]metil}ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,05 M) se añadió bromuro de cinc (II) (10 equiv.). La suspensión resultante se sonicó durante

15 min y se agitó a TA durante 13 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc y NaOH ac. 1 N, y a continuación se sonicó durante 15 min. La fase acuosa separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ y filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

5 Amina 31

N-({3-[2-(Metiloxi)etil]-1-naftalenil}metil)ciclopropanamina

Etapla 1: 3-Etenil-1-naftalenocarboxilato de metilo

3-Bromo-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) y 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1 equiv.) se combinaron en una mezcla de DMF: *n*-PrOH a 2:1 (v/v) (0,1 M). A esta solución se le añadió primero Pd(PPh₃)₂Br₂ (0,05 equiv.), seguido de Na₂CO₃ ac. 2 N (2 equiv.). La suspensión bifásica se evacuó y se volvió a cargar tres veces con nitrógeno antes de su calentamiento a 90 °C durante 8 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con hexanos: éter a 1:1 (v/v). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo dorado.

Etapla 2: 3-(2-Hidroxietil)-1-naftalenocarboxilato de metilo

El 3-etenil-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior, [Ir(COD)Cl]₂ (0,025 equiv.) y DPPB (0,05 equiv.) se combinaron en THF (0,12 M). A esta solución se añadió a continuación 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,2 equiv.) y la solución resultante de color rojo se agitó a TA durante 16 h. Por último, se añadió perborato sódico (solución acuosa 0,1 M, 2 equiv.) y la solución bifásica que ahora es de color negro se agitó vigorosamente a TA durante otras 12 h. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc:Hex a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapla 3: 3-[2-(Metiloxi)etil]-1-naftalenocarboxilato de metilo

El 3-(2-hidroxietil)-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior e yodometano (19 equiv.) se recogieron en THF (0,3 M). A esta solución se añadió a continuación hidruro sódico (dispersión al 60 % en p/p en aceite, 1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA en la oscuridad durante 18 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre éter y HCl ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, esto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 19:1 (v/v) → EtOAc:Hex a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapla 4: {3-[2-(Metiloxi)etil]-1-naftalenil}metanol

El 3-[2-(metiloxi)etil]-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior se recogió en tolueno (0,1 M). A esta solución se añadió a continuación DIBAL-H (solución de tolueno 1,5 M, 2,4 equiv.) y la solución resultante se agitó vigorosamente a TA durante 4 h. La mezcla de reacción obtenida de este modo se inactivó con HCl ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapla 5: 3-[2-(Metiloxi)etil]-1-naftalenocarbaldehído

A una suspensión de {3-[2-(metiloxi)etil]-1-naftalenil}metanol (1 equiv.) de la etapa anterior y bicarbonato sódico (1,1 equiv.) en diclorometano (0,1 M) se añadió DMP (1,1 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h antes de su inactivación con NaHSO₃ ac. sat. y a continuación se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 19:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapla 6: Amina 31

A una solución de 3-[2-(metiloxi)etil]-1-naftalenocarbaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,15 M) se añadió sulfato de magnesio (1 equiv.) y ciclopropilamina (1,2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA

durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y se aclararon con diclorometano antes de concentrar el filtrado combinado al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se recogió en metanol (0,15 M) y a continuación se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 32

N-(2-{4-[(Ciclopropilamino)metil]-2-naftalenil}etil)acetamida

10 Etapa 1: 3-{2-[(Metilsulfonyl)oxi]etil}-1-naftalenocarboxilato de metilo

A una solución de 3-(2-hidroxi)etil-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la **Etapa 2** en diclorometano (0,03 M), **Amina 31** y base de Hunig (1,5 equiv.) se añadió cloruro de metanosulfonyl a 0 °C (1,3 equiv.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación a TA durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó posteriormente con HCl ac. al 10 %. El lavado acuoso se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: 3-(2-Azidoetil)-1-naftalenocarboxilato

A una solución de 3-{2-[(metilsulfonyl)oxi]etil}-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,25 M) se añadió azida sódica (5 equiv.). La solución resultante se agitó a 55 °C durante 12 h y a continuación a 80 °C durante otras 3 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con éter y se lavó con agua. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color rosa.

Etapa 3: 3-(2-Aminoetil)-1-naftalenocarboxilato de metilo

A una solución de 3-(2-azidoetil)-1-naftalenocarboxilato (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,1 M) y trifenilfosfina (1,2 equiv.) se añadió agua (3 equiv.). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 5 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y la purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 96:4 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

30 Etapa 4: 3-{2-(Acetilamino)etil}-naftalenocarboxilato de metilo

A una solución de 3-(2-aminoetil)-1-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,2 M), base de Hunig (3 equiv.) y ácido acético (1,1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (1,1 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color rojizo se diluyó con éter y se lavó secuencialmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 7:3 (v/v) → EtOAc → CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 95:5 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: *N*-(2-{4-(Hidroximetil)-2-naftalenil}etil)acetamida

40 El 3-{2-(acetilamino)etil}-naftalenocarboxilato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior se recogió en THF (0,18 M). A esta solución se añadió a continuación borohidruro de litio (12 equiv.) y la solución resultante se agitó vigorosamente a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción obtenido de este modo se diluyó adicionalmente con éter y se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 Etapa 6: *N*-(2-{4-Formil-2-naftalenil}etil)acetamida

A una suspensión de *N*-(2-{4-(hidroximetil)-2-naftalenil}etil)acetamida (1 equiv.) de la etapa anterior y bicarbonato sódico (1,2 equiv.) en diclorometano (0,09 M) se añadió DMP (1,1 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h antes de su inactivación con NaHSO₃ ac. sat. y a continuación se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con HCl ac. al 10 %, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 19:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 6: Amina 32

A una solución de *N*-[2-(4-formil-2-naftalenil)-etil]acetamida (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,12 M) se añadió sulfato de magnesio (1 equiv.) y ciclopropilamina (2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 48 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y se aclararon con diclorometano antes de concentrar el filtrado combinado al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se recogió en metanol (0,12 M) y a continuación se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 Amina 33

N-[(2-Bromofenil)metil]ciclopropanamina

A una solución de alcohol 2-bromobencílico (1 equiv.) en THF (0,15 M) se añadió trietilamina (1,6 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir cloruro de metanosulfonilo (1,3 equiv.) gota a gota. A continuación, se permitió que la solución resultante se calentara lentamente a TA. Después de 1,5 h, se añadió ciclopropilamina (5 equiv.) a la suspensión que ahora es turbia. Después de otras 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se inactivó con NaOH ac. 1 N. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 4:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 1:4 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

20 Amina 34

N-[[1-(2-Metoxietil)-1*H*-indol-3-il]metil]ciclopropanamina

Etapla 1: 1-(2-Metoxietil)-1*H*-indol-3-carbaldehído

Indol-3-carbaldehído (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,46 M). Se añadió hidruro sódico (1,3 equiv.) y la solución resultante se agitó a TA durante 20 min. A continuación se añadieron yoduro potásico (1 equiv.) y 1-bromo-2-metoxietano (2 equiv.) y se permitió que la solución de reacción se agitara la TA durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó posteriormente con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

30 Etapla 2: Amina 34

El 1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carbaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se disolvieron en CH₂Cl₂ (0,15 M). A continuación se añadieron sulfato de magnesio (1 equiv.) y ácido fórmico (0,1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 8 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió a continuación en MeOH (0,15 M) y se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones. La suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se recogió a continuación en éter, se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 1 N. y a continuación se neutralizó con NaOH ac. 1 N. El lavado acuoso se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc → EtOAc:MeOH a 7:3 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

Amina 35

N-[[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il]metil]ciclopropanamina

La **Amina 35** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 34** pero usando en su lugar 1-yodo-2,2,2- trifluoroetano como el reactivo de alquilación en la **etapla 1**.

Amina 36

N-[[1-(4,4,4-Trifluorobutil)-1*H*-indol-3-il]metil]ciclopropanamina

La **Amina 36** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 34** pero usando en su lugar 1-yodo-4,4,4-trifluorobutano como el reactivo de alquilación en la **etapla 1**.

50 Amina 37

N-[(1-Butil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclopropanamina

La **Amina 37** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 34** pero usando en su lugar 1-yodobutano como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 38

N-({1-[3-(Etiloxi)propil]-1*H*-indol-3-il}metil)ciclopropanamina

- 5 La **Amina 38** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 34** pero usando en su lugar 1-bromo-3-etoxipropano como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 39

N-({1-[3,3,3-Trifluoro-2-(trifluorometil)propil]-1*H*-indol-3-il}metil)ciclopropanamina

- 10 La **Amina 39** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 34** pero usando en su lugar 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(yodometil)propano como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 40

N-(3-{3-[(Ciclopropilamino)metil]-1*H*-indol-1-il}propil)acetamida

Etapas 1: [3-(3-formil-1*H*-indol-1-il)propil]carbamato de *tert*-butilo

- 15 El indol-3-carbaldehído (1 equiv.) se disolvió en DMF (0,15 M). Se añadió hidruro sódico (1,3 equiv.) y la solución resultante se agitó a TA durante 20 min. A continuación se añadió yoduro de tetrabutilamonio (1 equiv.) y 3-bromopropilcarbamato de *tert*-butilo (2 equiv.) y se permitió que la solución de reacción se agitara a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó posteriormente con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 7:3 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro.

Etapas 2: *N*-[3-(3-Formil-1*H*-indol-1-il)propil]acetamida

- 25 A una solución agitada de [3-(3-formil-1*H*-indol-1-il)propil]carbamato de *tert*-butilo de la etapa anterior en diclorometano (0,09 M) se añadió HCl (solución 4 N en dioxano, 45 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. A continuación, se añadió diclorometano agresivo de color rojo y los compuestos volátiles se retiraron de nuevo al vacío para proporcionar una goma de color rojo. A la amina en bruto obtenida de este modo se le añadió a continuación diclorometano (0,09 M) y trietilamina (2,2 equiv.). Cuando la solución de reacción se hizo homogénea, se añadió cloruro de acetilo (1,05 equiv.) y se permitió que la mezcla resultante se agitara a TA durante otras 2 h. Por último, la reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y la concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 3: **Amina 40**

- 35 La *N*-[3-(3-formil-1*H*-indol-1-il)propil]acetamida (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se disolvieron en CH₂Cl₂ (0,1 M). A continuación se añadió sulfato de magnesio (2 equiv.) y ácido fórmico (0,2 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH (0,1 M) y borohidruro sódico (1 equiv.) se añadió en porciones. La suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se recogió a continuación en éter, se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 1 N. y a continuación se neutralizó con NaOH ac. 1 N. El lavado acuoso se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 1:9 (v/v) MeOH:EtOAc → 1:1 (v/v) EtOAc:MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Amina 41

N-(3-{3-[(Ciclopropilamino)metil]-1*H*-indol-1-il}propil)propanamida

- 45 La **Amina 41** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 40** pero usando en su lugar cloruro de propionilo como el reactivo de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 42

N-(2-{3-[(Ciclopropilamino)metil]-1*H*-indol-1-il}etil)acetamida

- 50 La **Amina 42** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 40** pero usando en su lugar 2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 43

N-(2-{3-[(Ciclopropilamino)metil]-1*H*-indol-1-il}etil)propanamida

La **Amina 42** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 40** pero usando en su lugar 2- bromoetilcarbamato de *tert*-butilo como el reactivo de alquilación en la **etapa 1** y cloruro de propionilo como el reactivo de alquilación en la **etapa 2**

Amina 44

N-{[1-(2-Propen-1-il)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

Etapas 1: 1-Alil-1*H*-indol-3-carbaldehído

Se disolvió indol-3-carbaldehído (1 equiv.) en DMF (0,46 M). Se añadió hidruro sódico (2,5 equiv.) y la solución resultante se agitó a TA durante 20 min. Se añadió bromuro de alilo (1 equiv.) a continuación y se permitió que la solución de reacción se agitara a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó posteriormente con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 4:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapas 2: **Amina 44**

El 1-alil-1*H*-indol-3-carbaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se disolvieron en MeOH (0,05 M). A continuación se añadieron cianoborohidruro sódico (2 equiv.) y ácido acético (4 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. Los compuestos volátiles se retiraron posteriormente al vacío. El residuo resultante se recogió en éter, se inactivó cuidadosamente con NaOH ac. 1 N. El lavado acuoso se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc → EtOAc:MeOH a 4:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Amina 45

N-{[1-(fenilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 45** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar bromuro de bencilo como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 46

N-{[1-(2-Piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 46** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar yoduro de tetrabutilamonio (1 equiv.) y clorhidrato de cloruro de 2-picolilo (1,5 equiv.) como la mezcla de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 47

N-{[1-(3-Piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 47** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar yoduro de tetrabutilamonio (1 equiv.) y clorhidrato de cloruro de 3-picolilo (1,5 equiv.) como la mezcla de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 48

N-{[1-(4-Piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 48** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar bromhidrato de bromuro de 4-picolilo (1 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 49

N-{[1-(4-Fluorofenil)metil]-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 49** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 50

N-({1-[(4-Clorofenil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil)ciclopropanamina

La **Amina 50** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar 1-(bromometil)-4-clorobenceno (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

5 **Amina 51**

N-({1-[(3-Fluorofenil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil)ciclopropanamina

La **Amina 51** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 5210 *N*-({1-[(3-Clorofenil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil)ciclopropanamina

La **Amina 52** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar 1-(bromometil)-3-clorobenceno (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.

Amina 53

3-({3-[(Ciclopropilamino)metil]-1*H*-indol-1-il}metil)benzonitrilo

15 La **Amina 53** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar 1-(bromometil)-3-cianobenceno (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.**Amina 54**

N-({1-[(3-Metilfenil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil)ciclopropanamina

20 La **Amina 54** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar 1-(bromometil)-3-metilbenceno (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 1**.**Amina 55**

N-({5-Fluoro-1-[3-(metiloxi)propil]-1*H*-indol-3-il}metil)ciclopropanamina

25 La **Amina 55** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar yoduro de tetrabutilamonio (1 equiv.) y 1-bromo-3-metoxipropano (2,1 equiv.) como la mezcla de alquilación y 5-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1**.**Amina 56**

N-[{6-Bromo-1-(fenilmetil)-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropanamina

Etapa 1: 6-Bromo-1*H*-indol-3-carbaldehído

30 A una solución de 6-bromo-1*H*-indol (1 equiv.) en DMF (0,47 M) se añadió oxiclورو de fósforo a 0 °C (1,2 equiv.). La solución resultante se calentó a TA y se agitó a TA durante 16 h. La solución resultante se volvió a enfriar a 0 °C y a continuación se añadió cuidadosamente NaOH (solución ac. 2 M, 2,8 equiv.). Después de la agitación a TA durante otras 2 h, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

Etapa 2: 1-Bencil-6-bromo-1*H*-indol-3-carbaldehído

40 El 6-bromo-1*H*-indol-3-carbaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior se disolvió en DMF (0,19 M). Se añadió hidruro sódico (1,5 equiv.) y la solución resultante se agitó a TA durante 20 min. A continuación se añadió bromuro de bencilo (1 equiv.) y se permitió que la solución de reacción se agitara a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó posteriormente con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 4:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: **Amina 56**

45 El 1-bencil-6-bromo-1*H*-indol-3-carbaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se disolvieron en MeOH (0,05 M). A continuación se añadieron cianoborohidruro sódico (2 equiv.) y ácido acético (4 equiv.) y la

suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. Los compuestos volátiles se retiraron posteriormente al vacío. El residuo resultante se recogió a continuación en éter, se inactivó cuidadosamente con NaOH ac. 1 N. El lavado acuoso se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc → EtOAc:MeOH a 2:3 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Amina 57

N-{[1-[(3-Fluorofenil)metil]-6-(metiloxi)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 57** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 44** pero usando en su lugar 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 2** y 6-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1**.

Amina 58

N-{[4-Metil-1-(fenilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 58** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-metil-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1** y bromuro de bencilo (1 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 59

3-[(Ciclopropilamino)metil]-1-(fenilmetil)-1*H*-indol-4-carbonitrilo

La **Amina 59** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 1*H*-indol-4-carbonitrilo (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1** y bromuro de bencilo (1 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 60

N-{[4-Fluoro-1-(fenilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 60** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-fluoro-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1** y bromuro de bencilo (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 61

N-{[4-Fluoro-1-[(3-fluorofenil)metil]-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 61** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-fluoro-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1** y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 62

N-{[4-Fluoro-1-[3-(metiloxi)propil]-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 62** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-fluoro-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1**. Además, 1-bromo-3-metoxipropano (2 equiv.) y yoduro de tetrabutilamonio (1 equiv.) se usaron como la mezcla de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 63

N-{[4-Cloro-1-[3-(metiloxi)propil]-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 63** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-cloro-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1**. Además, 1-bromo-3-metoxipropano (2 equiv.) y yoduro de tetrabutilamonio (1 equiv.) se usaron como la mezcla de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 64

N-{[4-Cloro-1-(fenilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}ciclopropanamina

La **Amina 64** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-cloro-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1** y bromuro de bencilo (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 65

N-[4-Bromo-1-(fenilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil]ciclopropanamina

La **Amina 65** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-bromo-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1** y bromuro de bencilo (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 66

N-[4-Bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-1*H*-indol-3-il]metil]ciclopropanamina

La **Amina 66** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-bromo-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1** y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,5 equiv.) como el reactivo de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 67

N-[4-Bromo-1-[3-(metiloxi)propil]-1*H*-indol-3-il]metil]ciclopropanamina

La **Amina 67** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-bromo-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1**. Además, 1-bromo-3-metoxipropano (2 equiv.) y yoduro de tetrabutamonio (1 equiv.) se usaron como la mezcla de alquilación en la **etapa 2**.

Amina 68

N-[4-Fluoro-1*H*-indol-3-il]metil]ciclopropanamina

La **Amina 68** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 56** pero usando en su lugar 4-fluoro-1*H*-indol (1 equiv.) como el indol de partida en la **etapa 1**. Además, la **etapa 2** no fue necesaria.

Amina 69

1-{3-[(Ciclopropilamino)metil]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}etanona

La **Amina 69** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en la solicitud de patente publicada WO 2007/009250 A1.

Amina 70

5-[(Ciclopropilamino)metil]-1,3-bis[3-(metiloxi)propil]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidinadiona

Etapa 1: 1,3-Bis(3-metoxipropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído

A una solución de 5-formiluracilo (1 equiv.) en DMF (0,35 M) se añadió secuencialmente 1-bromo-3-metoxipropano a 0 °C (2,2 equiv.) y DBU (2,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 72 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío. La mezcla del producto en bruto obtenida de este modo se sometió directamente a purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: **Amina 70**

A una solución de 1,3-bis(3-metoxipropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,1 M) se añadió sulfato de magnesio (1 equiv.) y ciclopropilamina (2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y se aclararon con diclorometano antes de concentrar el filtrado combinado al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se recogió en metanol (0,1 M) y a continuación se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h antes de su inactivación con NaHCO₃ ac. sat. y a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂:NH₃ 2 M a 85:15 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Amina 71

N-[5-(3-Metoxipropil)-2,3-dimetilbencil]ciclopropanamina

Etapa 1: Ácido 5-bromo-2,3-dimetilbenzoico

A una solución agitada de ácido 2,3-dimetilbenzoico (1 equiv.) en ácido acético (0,2 M) se añadió secuencialmente

ácido nítrico (12 equiv.), agua (25 equiv.) y bromo (1,1 equiv.). Por último, se añadió nitrato de plata (solución acuosa 1 M, 1,3 equiv.) gota a gota durante un periodo de 30 min. Después de otra ola de agitación a TA, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La trituración del producto en bruto obtenido de este modo en hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: 5-Bromo-*N*-ciclopropil-2,3-dimetilbenzamida

A una solución agitada de ácido 5-bromo-2,3-dimetilbenzoico (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,2 M) se añadió HATU (1,3 equiv.), ciclopropilamina (1,2 equiv.) y base de Hunig (3 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 18 h. A continuación, la reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 7:3 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: *N*-Ciclopropil-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]-2,3-dimetilbenzamida

El 5-bromo-*N*-ciclopropil-2,3-dimetilbenzamida (1 equiv.) de la etapa anterior y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1,5 equiv.) se combinaron en una mezcla de DMF: *n*-PrOH a 5:1 (v/v) (0,1 M). A esta solución se añadió a continuación bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equiv.) y el recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a rellenar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (3 equiv.) y la suspensión bifásica resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron a continuación con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex: EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: *N*-Ciclopropil-5-(3-metoxipropil)-2,3-dimetilbenzamida

El *N*-ciclopropil-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]-2,3-dimetilbenzamida (1 equiv.) de la etapa anterior y paladio al 10 % en p/p sobre carbón vegetal (0,05 equiv.) se suspendieron en EtOAc (0,2 M). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H₂. En una atmósfera de H₂ cargada con globo, la suspensión de reacción se agitó a TA durante 6 h. A continuación, la suspensión de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: **Amina 71**

A una solución a reflujo de *N*-ciclopropil-5-(3-metoxipropil)-2,3-dimetilbenzamida (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,1 M) equipada con un aparato de destilación de lecho corto se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (6 equiv.). La solución se concentró hasta 0,3 M durante 30 min y se añadió HCl (solución ac. 2 N, 6,5 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a TA, se hizo básica con NaOH ac. 2 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. A purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex: EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Amina 72

N-[2-Cloro-5-(2-metoxietoxi)bencil]ciclopropanamina

Etapa 1: 1-Cloro-4-(2-metoxietoxi)-2-metilbenceno

A una solución agitada de 4-cloro-3-metilfenol (1 equiv.) en DMF (0,7 M) se añadió K₂CO₃ (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 min antes de añadir 1-bromo-2-metoxietano (1,5 equiv.). Después de 2 h a 70 °C, la mezcla de reacción se enfrió a TA y a continuación se diluyó con agua y éter. La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con NaOH ac. 2 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento.

Etapa 2: 2-(Bromometil)-1-cloro-4-(2-metoxietoxi)benceno

Una mezcla de 1-cloro-4-(2-metoxietoxi)-2-metilbenceno (1 equiv.) de la etapa anterior, NBS (1,1 equiv.) y peróxido de benzoilo (0,05 equiv.) en CCl₄ (0,2 M) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante suspendido en hexanos. Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y se lavaron adicionalmente con hexanos. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: 2-Cloro-5-(2-metoxietoxi)benzaldehído

El 2-(bromometil)-1-cloro-4-(2-metoxietoxi)benceno (1 equiv.) de la etapa anterior y NMO (3 equiv.) se agitaron en

dioxano (0,3 M) a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título.

Etapa 4: **Amina 72**

El 2-cloro-5-(2-metoxietoxi)benzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,2 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (1,5 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en una mezcla de THF: MeOH (0,2 M) a 2:1 (v/v). A esta solución se añadió borohidruro sódico (5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex: EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento.

Amina 73

N-(2-Naftilmetil)ciclopropanamina

La **Amina 73** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 17** pero usando en su lugar 2-naftaldehído como el material de partida.

Amina 74

N-({3-[(Trifluorometil)tio]fenil}metil)ciclopropanamina

La **Amina 74** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 17** pero usando en su lugar 3-[(trifluorometil)tio]benzaldehído como el material de partida.

Amina 75

N-[[5-[3-(Metiloxi)propil]-2-(metiltio)fenil]metil]ciclopropanamina

Etapa 1: 5-Bromo-2-(metiltio)benzoato de metilo

A una suspensión de carbonato de cesio (3 equiv.) en DMF (0,2 M) y ácido 5-bromo-2-mercaptopbenzoico (1 equiv.) se añadió yodometano (5 equiv.). La suspensión resultante a continuación se agitó a TA durante 1 h. Los compuestos volátiles se retiraron antes de añadir EtOAc y NH₄Cl ac. sat.. La fase orgánica se separó, se sé sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío hasta un aceite de color amarillo pálido. Éste se recogió de nuevo en DMF (0,2 M) y se añadió secuencialmente hidruro sódico (3 equiv.) e yodometano (5 equiv.). A continuación, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, se añadieron EtOAc y NH₄Cl ac. sat. a la mezcla de reacción en bruto. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío hasta un aceite de color marrón. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex, → Hex:EtOAc a 3:2 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2: 5-[3-(Metiloxi)propil]-2-(metiltio)benzoato de metilo

A una solución de 9-BBN (2 equiv.) en THF (0,29 M) se añadió alil metil éter (2,1 equiv.) gota a gota y la solución resultante se agitó a TA hasta que no se observó más evolución gaseosa. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. A esta solución se le añadió posteriormente una solución de 5-bromo-2-(metiltio)benzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,34 M), fosfato potásico (2,5 equiv.) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dipaladio (II) y diclorometano (0,1 equiv.). La suspensión resultante de color rojo se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la reacción se diluyó con éter y agua. La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → Hex:EtOAc a 7:3 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Alcohol 5-[3-(metiloxi)propil]-2-(metiltio)bencilico

El 5-[3-(metiloxi)propil]-2-(metiltio)benzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior se recogió en THF (0,1 M) y a continuación se añadió hidruro de litio y aluminio (1 equiv.). La mezcla de reacción obtenida de este modo se agitó a TA durante 16 h. A continuación, la reacción se inactivó con HCl ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: 5-[3-(Metiloxi)propil]-2-(metiltio)benzaldehído

A una solución de alcohol 5-[3-(metiloxi)propil]-2-(metiltio)benílico (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano se añadió bicarbonato sódico (5 equiv.) y DMP (1,1 equiv.). La suspensión de reacción resultante se agitó durante 1,1 h a TA. La reacción se inactivó con NaHSO₃ ac. sat. y a continuación se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: **Amina 75**

El 5-[3-(metiloxi)propil]-2-(metiltio)benzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,1 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (2 equiv.) y ácido fórmico (0,1 equiv.) antes de permitir que la suspensión resultante se agitara a TA durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en MeOH (0,1 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La reacción se inactivó con HCl ac. 1 N, se neutralizó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex: EtOAc a 1:4 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 76

20 *N*-[3-Bromo-5-(3-metoxipropil)-4-metilbencil]ciclopropanamina

Etapa 1: 3,5-Dibromo-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

A una solución agitada de ácido 3,5-dibromo-4-metilbenzoico (1 equiv.) en DMF (0,4 M) se añadió HATU (1,3 equiv.), ciclopropilamina (1,1 equiv.) y base de Hunig (3 equiv.). La mezcla resultante de color amarillo se agitó a TA durante 18 h. A continuación, la reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La trituración del producto en bruto obtenido de este modo en una mezcla de éter y hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 2: 3-Bromo-*N*-ciclopropil-5-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]-4-metilbenzamida

A una solución de 3,5-dibromo-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (1 equiv.) de la etapa anterior y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1,1 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadió bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equiv.). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con ministros. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (3 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex: EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo-naranja.

Etapa 3: 3-Bromo-*N*-ciclopropil-5-(3-metoxipropil)-4-metilbenzamida

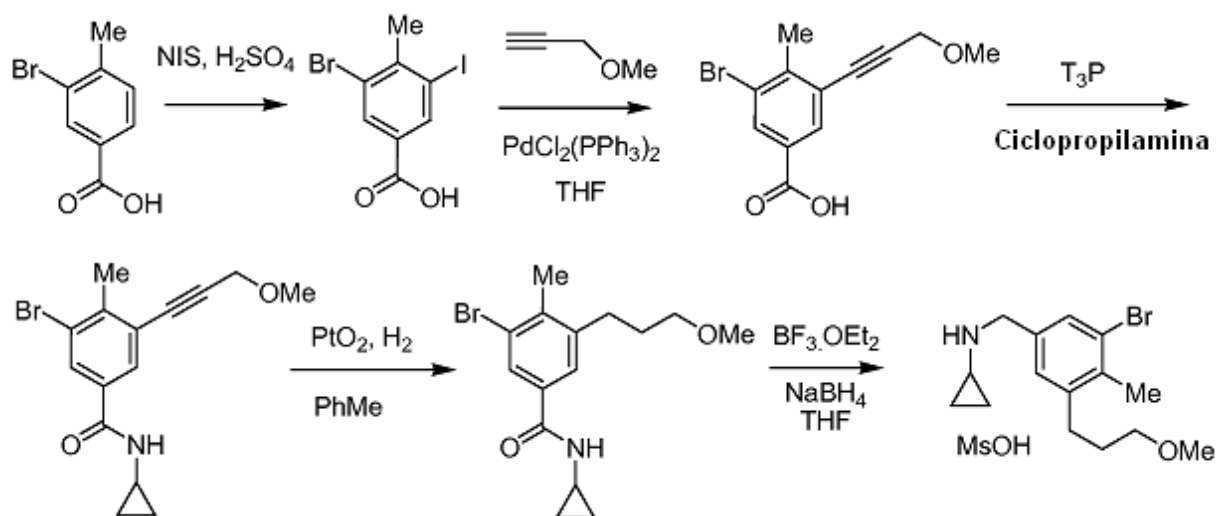
A una solución de 3-bromo-*N*-ciclopropil-5-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]-4-metilbenzamida (1 equiv.) de la etapa anterior en tolueno (0,1 M) a reflujo se añadió en porciones bencenosulfonil hidrazida (6 equiv.) durante 2 h. Después de calentar a reflujo durante otra hora, la suspensión de reacción que ahora es de color negro se enfrió a TA, se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: **Amina 76**

A una solución agitada de 3-bromo-*N*-ciclopropil-5-(3-metoxipropil)-4-metilbenzamida (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,2 M) se añadió secuencialmente borohidruro sódico (4 equiv.) y complejo de BF₃-THF (4,5 equiv.). La solución de reacción obtenida de este modo se calentó a 40 °C durante 5 h, se enfrió a 0 °C y a continuación se vertió lentamente en HCl ac. 6 N (4,5 equiv.). La mezcla resultante se volvió a calentar a 50 °C durante 1 h, se enfrió a TA, se basificó con NaOH ac. 10 N y por último se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Mesilato de la Amina 76

Mesilato de *N*-[3-bromo-5-(3-metoxipropil)-4-metilbencil]ciclopropanamina



Etapa 1: Ácido 3-bromo-5-yodo-4-metil-benzoico

5 A una solución agitada de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico en ácido sulfúrico al 96 % (concentración de la reacción ~0,58 M) se añadió *N*-yodosuccinimida (1,1 equiv.) durante 1 h manteniendo la temperatura entre 10 °C y 30 °C. La mezcla de reacción se envejeció durante 10 min y a continuación se inactivó en agua. La suspensión se filtró y se lavó con agua, solución de bisulfito sódico y a continuación por último con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆): δ 13,4 (s, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 8,00 (s, 1 H); 2,64 (s, 3 H). HRMS (ES, M-H) Calculado 338,8518. Encontrado 338,8516.

10 Etapa 2: Ácido 3-bromo-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-4-metil-benzoico

15 A una solución agitada de ácido 3-bromo-5-yodo-4-metil-benzoico en THF (0,98 M) se añadió trietilamina (7,5 equiv.) y yoduro de cobre (0,01 equiv.), seguido de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,005 equiv.). A continuación se añadió propargil metil éter (1,5 equiv.) y la mezcla se calentó a -65 °C durante ~24 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y a continuación se diluyó con MTBE y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua adicional. Las fases acuosas combinadas se mezclaron con MTBE y HCl 5 N adicionales. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, dos veces con bisulfito sódico al 3 % en p/v y por último con agua. La solución resultante se concentró hasta ~0,38 M y se usó en la siguiente etapa como una solución en THF. RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆): δ 8,13 (s, 1 H); 8,00 (s, 1 H); 4,40 (s, 2 H); 3,41 (s, 3 H); 2,59 (s, 3 H). HRMS (ES, M-H) Calculado 280,9813. Encontrado 280,9820.

Etapa 3: 3-Bromo-*N*-ciclopropil-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-4-metil-benzamida

20 A ácido 3-bromo-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-4-metil-benzoico (solución 0,38 M en THF) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 equiv.) y ciclopropilamina (1,35 equiv.) manteniendo la temperatura interna por debajo de 25 °C. La mezcla se enfrió a 5 °C y se añadió anhídrido del ácido 2-propanofosfórico (50 % en peso en EtOAc, 1,5 equiv.) a la vez que se mantenía la temperatura interna por debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se envejeció durante 1 h a ~20 °C y a continuación se enfrió a 2 °C y se añadió una solución de NH₄Cl ac. al 10 % en peso, manteniendo la temperatura interna < 30 °C. Se añadió acetato de isopropilo y se permitió que las fases sedimentaran. La fase acuosa inferior se retiró. Las sustancias orgánicas se lavaron a continuación con HCl 1 M, seguido de solución de NaHCO₃ al 10 % y por último solución de NaCl al 10 %. La fase orgánica se concentró hasta ~1 M seguido por la adición de tolueno. A continuación, el lote se volvió a concentrar hasta ~2 M y la suspensión resultante se envejeció durante 18 h. A continuación se añadió heptano y lo sólido se filtraron, se lavaron con una mezcla de tolueno/heptano a 1:1 y se secaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, Acetona-d₆): δ 8,01 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,95-2,89 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 0,76-0,67 (m, 2 H), 0,68-0,60 (m, 2 H). HRMS (ES, M+H) Calculado 322,0443. Encontrado 322,0457.

Etapa 4: 3-Bromo-*N*-ciclopropil-5-(3-metoxi-propil)-4-metil-benzamida

35 A una solución agitada de 3-bromo-*N*-ciclopropil-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-4-metil-benzamida y óxido de platino(0,04 equiv.) en tolueno (~0,12 M) se añadió trietilamina (0,2 equiv.). La solución resultante se hidrogenó a 180 kPa durante 3 h y a continuación se filtró para retirar los cristales. La solución se concentró hasta ~4 volúmenes y a continuación se añadió heptano (8 volúmenes). La suspensión resultante se filtró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, Acetona-d₆): δ 7,87 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 3,35 (t, J = 6,12 Hz, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,93-2,86 (m, 1 H), 2,75 (t, J = 7,91 Hz, 2 H); 2,39 (s, 3 H), 1,80-1,72 (m, 2 H), 0,75-0,67 (m, 2 H), 0,61-0,56 (m, 2 H). HRMS (ES, M+H) Calculado 326,0767. Encontrado 326,0756.

40

Etapa 5: **Amina 76**

A una solución agitada de borohidruro sódico (2,0 equiv.) en THF (8 volúmenes) se añadió complejo de trifluoruro de boro y THF (2,5 equiv.) manteniendo la temperatura < 30 °C. A continuación se añadió una solución de 3-bromo-*N*-ciclopropil-5-(3-metoxi-propil)-4-metil-benzamida en THF (3 volúmenes) y la solución se envejeció a 35 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante su adición a una solución de ácido clorhídrico 5 M y a continuación la mezcla se calentó a 50 °C y se envejeció durante 90 min. Después de enfriar a 20 °C, se añadieron heptano (3 volúmenes) y metil *tert*-butil éter (3 volúmenes). Las fases se sedimentaron y la fase inferior se separó. La fase orgánica se lavó con HCl 5 M y la fase acuosa inferior se combinó con la primera fase acuosa. Las fases acuosas combinadas se enfriaron a 5 °C y a continuación se añadió NaOH al 48 % para ajustar el pH a 14. Se añadió metil *tert*-butil éter (6,8 volúmenes) y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con MTBE. Las sustancias orgánicas combinadas se concentraron hasta ~4 volúmenes y a continuación se añadió THF (3 volúmenes). La solución se calentó a 40 °C y se añadió ácido metanosulfónico (0,95 equiv.). La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,35 (m, J = 6,23 Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,71-2,64 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 1,77-1,69 (m, 2 H), 0,82-0,77 (m, 2 H), 0,77-0,70 (m, 2 H). HRMS (ES, M+H) Calculado 312,0963. Encontrado 312,0978.

Amina 77

N-[3,5-Bis[3-(metiloxi)propil]fenil]metil]ciclopropanamina

Etapa 1: *N*-[3,5-Dibromofenil]metil]ciclopropanamina

3,5-Dibromobenzaldehído (1 equiv.), ciclopropilamina (2 equiv.) y sulfato de magnesio (1 equiv.) se agitaron en diclorometano (0,1 M) durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y se lavaron adicionalmente con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar la imina en bruto que a continuación se volvió a recoger inmediatamente en MeOH (0,1 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. La reacción se inactivó con HCl ac. 1 N, se neutralizó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Ciclopropil(3,4-dibromobencil)carbamato *tert*-butilo

El *N*-[3,5-dibromofenil]metil]ciclopropanamina (1 equiv.) de la etapa anterior y bicarbonato de di-*tert*-butilo (1 equiv.) se recogieron en diclorometano (0,12 M). A continuación se le añadió a esto base de Hunig (1,3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se recogió en una mezcla a 1:1 (v/v) de hexanos y éter. Esta suspensión se lavó posteriormente con HCl ac. al 10 %, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: {3,5-Bis[(*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]bencil}ciclopropilcarbamato *tert*-butilo

A una solución de ciclopropil(3,4-dibromobencil)carbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (2,2 equiv.) en DMF (0,14 M) se añadió bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,1 equiv.). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (6 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 6 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: [3,5-Bis(3-metoxipropil)bencil]ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo

El {3,5-bis[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]bencil}ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior y paladio al 10 % en p/p sobre carbón vegetal (0,1 equiv.) se suspendieron en EtOAc (0,05 M). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H₂. En una atmósfera de H₂ cargada con globo, la suspensión de reacción se agitó a TA durante 3 h. A continuación, la suspensión de reacción se inactivó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de Celite. La concentración del filtrado al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 5: **Amina 77**

A una solución de [3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]ciclopropil-carbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,1 M) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. A

continuación, la reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex: EtOAc a 4:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

5 Amina 78

N-[3-(3-Metoxipropil)-5-metilbencil]ciclopropanamina

Etapas 1: (3-Bromo-5-formilbencil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 1,2 equiv.) en tolueno (0,1 M) se añadió bromuro de *n*-butil magnesio a -10 °C (2,0 M en THF, 0,4 equiv.). La suspensión resultante se agitó a -10 °C durante 20 min antes de añadir ciclopropil(3,4-dibromobencil)carbamato de *tert*-butilo (1 equiv., **Amina 77, Etapa 2**). La suspensión que ahora es de color amarillo-rojo se agitó a 0 °C durante 30 min antes de añadir DMF (30 equiv.) gota a gota pura a -78 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente a TA durante 3 h. La suspensión que ahora es de color negro se inactivó con HCl ac. al 10 % y a continuación se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo dorado.

Etapas 2: ciclopropil{3-formil-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]bencil}carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (3-bromo-5-formilbencil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1 equiv.) en DMF (0,2 M) se añadió bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equiv.). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (3 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 6 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 3: Ciclopropil[3-(3-metoxipropil)-5-metilbencil]carbamato de *tert*-butilo

El ciclopropil{3-formil-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]bencil}carbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior y paladio al 10 % en p/p sobre carbón vegetal (0,1 equiv.) se suspendieron en EtOAc (0,1 M). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H₂. En una atmósfera de H₂ cargada con globo, la suspensión de reacción se agitó a TA durante 3 h. A continuación, la suspensión de reacción se inactivó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de Celite. La concentración del filtrado al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 5: **Amina 78**

Al ciclopropil[3-(3-metoxipropil)-5-metilbencil]carbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,1 M) se le añadió HCl (4,0 M en dioxano, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

40 Amina 79

N-[2-Bromo-3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]ciclopropanamina

Etapas 1: 3,5-Dibromo-*N*-ciclopropilbenzamida

A una solución agitada de ácido 3,5-dibromobenzoico (1 equiv.) en DMF (0,15 M) se añadió HATU (1,3 equiv.), ciclopropilamina (1,1 equiv.) y base de Hunig (3 equiv.). La mezcla resultante de color amarillo se agitó a TA durante 18 h. A continuación, la reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La trituración del producto en bruto obtenido de este modo en una mezcla de éter y hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 2: *N*-Ciclopropil-3,5-bis[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]benzamida

A una solución de 3,5-dibromo-*N*-ciclopropilbenzamida (1 equiv.) de la etapa anterior y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (2,3 equiv.) en DMF (0,13 M) se añadió bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,1 equiv.). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (6 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 h. La

suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, HCl ac. al 10 %, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color negro.

5 Etapa 3: *N*-Ciclopropil-3,5-bis(3-metoxipropil)benzamida

Una solución de *N*-ciclopropil-3,5-bis[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]benzamida (1 equiv.) de la etapa anterior en EtOAc (0,15 M) se eluyó a través de un aparato de hidrogenación H-Cube equipado con un cartucho de paladio al 10 % sobre carbono a una tasa de 1 ml/min con EtOAc como el eluyente. La hidrogenación se realizó usando *hidrógeno total* ajustado a TA. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: 2-Bromo-*N*-ciclopropil-3,5-bis(3-metoxipropil)benzamida

A una solución de *N*-ciclopropil-3,5-bis(3-metoxipropil)benzamida (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,1 M) y se añadió TMEDA recién destilada (1 equiv.) *t*-butil litio a -78 °C (1,7 M en pentanos, 1 equiv.) gota a gota durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción resultante se calentó lentamente a 0 °C durante 1 h y se agitó a 0 °C durante 1 h. Con la solución de reacción que ahora es de color naranja enfriada de nuevo a -78 °C, se añadió 1,2-dibromotetrafluoroetano puro, gota a gota durante 10 min. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con HCl ac. al 10 %, agua y salmuera, se separan sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 5: **Amina 79**

A una solución agitada de 2-bromo-*N*-ciclopropil-3,5-bis(3-metoxipropil)benzamida (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,16 M) se añadió secuencialmente borohidruro sódico (4 equiv.) y complejo de BF₃-THF (4,5 equiv.). La solución de reacción obtenida de este modo se calentó a 40 °C durante 5 h, se enfrió a 0 °C y a continuación se vertió lentamente en HCl ac. 6 N (4,5 equiv.). La mezcla resultante se volvió a calentar a 50 °C durante 1 h, se enfrió a TA, se basificó con 10 N ac. NaOH y por último se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 4:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 80

N-[2-Cloro-3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]ciclopropanamina

Etapa 1: 2-Cloro-*N*-ciclopropil-3,5-bis(3-metoxipropil)benzamida

A una solución de 2-bromo-*N*-ciclopropil-3,5-bis(3-metoxipropil)benzamida (1 equiv., **Amina 79, Etapa 4**) en DMF (0,13 M) se añadió cloruro de cobre (I) (2 equiv.). La suspensión se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 150 °C durante 10 min. A continuación, la reacción se inactivó con HCl ac. al 10 % y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 4:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: **Amina 80**

A una solución agitada de 2-cloro-*N*-ciclopropil-3,5-bis(3-metoxipropil)benzamida (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,06 M) se añadió secuencialmente borohidruro sódico (4,2 equiv.) y complejo de BF₃-THF (4,5 equiv.). La solución de reacción obtenida de este modo se calentó a 40 °C durante 5 h, se enfrió a 0 °C y a continuación se vertió lentamente en HCl ac. 6 N (4,5 equiv.). La mezcla resultante se volvió a calentar a 50 °C durante 1 h, se enfrió a TA, se basificó con 10 N ac. NaOH y por último se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 4:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

50 **Amina 81**

N-[2-Metoxi-3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]ciclopropanamina

Etapa 1: 2-Metoxi-3,5-bis[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]benzaldehído

A una solución de 3,5-dibromo-2-metoxibenzaldehído (1 equiv.) y

4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (2,2 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadió bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,1 equiv.). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (6,5 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, HCl ac. al 10 %, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color marrón.

Etapa 2: 2-Metoxi-3,5-bis(3-metoxipropil)benzaldehído

El 2-metoxi-3,5-bis[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]benzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y paladio al 10 % en p/p sobre carbón vegetal (0,1 equiv.) se suspendieron en EtOAc (0,1 M). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H₂. En una atmósfera de H₂ cargada con globo, la suspensión de reacción se agitó a TA durante 4 h. A continuación, la suspensión de reacción se inactivó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de Celite. La concentración del filtrado al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. La purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: **Amina 81**

El 2-metoxi-3,5-bis(3-metoxipropil)benzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,1 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (1,2 equiv.) y se permitió que la suspensión resultante se agitara a TA durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en MeOH (0,1 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (2 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2,2 h. La reacción se inactivó con HCl ac. 1 N, se neutralizó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Amina 82

N-[3-(3-Metoxipropil)-5-(trifluorometil)bencil]ciclopropanamina

Etapa 1: 3-Bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído

A una solución agitada de *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 0,8 equiv.) en tolueno (0,2 M) a -15 °C se añadió gota a gota cloruro de *n*-butil magnesio (2,0 M en THF, 0,4 equiv.). Después de 20 min, se añadió una solución de 1,3-dibromo-5-(trifluorometil)benceno (1 equiv.) en tolueno durante 10 min. La mezcla de reacción obtenida de este modo se agitó a -15 °C durante 2 h antes de añadir DMF (3 equiv.). Se permitió que la reacción se calentara a 0 °C. Después de 45 min, se añadió cloruro amónico acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título.

Etapa 2: 3-[(1*E*)-3-Metoxiprop-1-en-1-il]-5-(trifluorometil)benzaldehído

A una solución de 3-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1,5 equiv.) en DMF (0,2 M) se añadió bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equiv.). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex: EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: *N*-[3-[(1*E*)-3-Metoxiprop-1-en-1-il]-5-(trifluorometil)bencil]ciclopropanamina

El 3-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]-5-(trifluorometil)benzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,2 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (1,5 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en una mezcla de THF: MeOH (0,2 M) a 2:1 (v/v). A esta solución se añadió borohidruro sódico (5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex: EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título.

Etapla 5: Amina 82

- La *N*-[3-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]-5-(trifluorometil)bencil]ciclopropanamina (1 equiv.) de la etapa anterior y paladio al 10 % en p/p sobre carbón vegetal (0,1 equiv.) se suspendieron en EtOAc (0,03 M). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H₂. En una atmósfera de H₂ cargada con globo, la suspensión de reacción se agitó a TA durante una noche. A continuación, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:9 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 83

3-[(Ciclopropilamino)metil]-5-(3-metoxipropil)fenol

- La **Amina 83** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en la solicitud de patente publicada WO 2007/009250 A1.

Amina 84

N-(3-Bromo-5-yodobencil)ciclopropanamina

Etapla 1: (3-Bromo-5-yodofenil)metanol

- A una solución de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) a TA se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (1,5 equiv.). Después de 3 días de agitación a TA, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 2 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

- Etapla 2: 3-Bromo-5-yodobenzaldehído

- Una mezcla de (3-bromo-5-yodofenil)metanol de la etapa anterior (1,0 equiv.) y peryodinano de Dess-Martin (1,18 equiv.) se agitó a TA en diclorometano (0,1 M) durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se filtró a través de un tapón de SiO₂, y la sílice se lavó con una mezcla de hexanos: EtOAc a 3:1 (v/v). El filtrado se concentró al vacío y se pasó de nuevo a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con una mezcla de hexanos:EtOAc a 3:1 (v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapla 3: Amina 84

- El 3-bromo-5-yodobenzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,1 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en MeOH (0,5 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a TA durante 2 h. La reacción se inactivó por agitación con HCl ac. 2 N durante 25 min, se basificó con NaOH ac. 1 N y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con éter a partir de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

Amina 85

N-Ciclopropil-6-(3-metoxipropil)indan-1-amina

Etapla 1: 6-[(1*E*)-3-Metoxiprop-1-en-1-il]indan-1-ona

- A una solución de 6-bromoindan-1-ona (1 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1,3 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadió bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equiv.). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Etapla 2: *N*-ciclopropil-6-[(1)-3-metoxiprop-1-en-1-il]indan-1-amina

- A una solución de la 6-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]indan-1-ona (1 equiv.) de la etapa anterior en MeOH (2 M) se añadió ciclopropilamina (2 equiv.) e isopropóxido de titanio (IV) (1,3 equiv.). La solución se agitó a TA durante 1 h antes de añadir borohidruro sódico (1 equiv.) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a continuación con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄,

se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:9 (v/v)) proporcionó el compuesto del título.

Etapa 3: **Amina 85**

- 5 La *N*-ciclopropil-6-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]indan-1-amina (1 equiv.) de la etapa anterior y paladio al 10 % en p/p sobre carbón vegetal (0,1 equiv.) se suspendieron en EtOAc (0,2 M). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H₂. En una atmósfera de H₂ cargada con globo, la suspensión de reacción se agitó a TA durante 3 h. A continuación, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Amina 86

- 10 *N*-Ciclopropil-7-(3-metoxipropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina

La **Amina 86** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la **Amina 85** pero usando en su lugar 7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona como el material de partida.

Amina 87

3-{3-Bromo-5-[(ciclopropilamino)metil]-2-metilfenil}-1-propanol

- 15 A una solución de la **Amina 76** (1 equiv.) en cloroformo (0,1 M) se añadió yodotrimetilsilano (6 equiv.). La solución resultante de color rojo se agitó a TA en la oscuridad durante 18 h. La reacción se inactivó con metanol antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. El residuo resultante se repartió a continuación entre éter y HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó, se llevó cuidadosamente hasta un pH de ~8 con NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 97:3 (v/v) en MeOH → CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 94:6 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 20

Amina 88

N-[3-Bromo-5-(3-etoxipropil)-4-metilbencil]ciclopropanamina

- 25 Etapa 1: 3-Bromo-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbenzoato de metilo

- A una solución de 3,5-dibromo-4-metilbenzoato de metilo(1 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1*E*)-3-(metiloxi)-1-propen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1,1 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadió bromuro de *trans*-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,02 equiv.). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. Por último, se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (3 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h.
- 30 La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex: EtOAc a 9:1 (v/v) → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: 3-Bromo-5-(3-metoxipropil)-4-metilbenzoato de metilo

- 35 A una solución de 3-bromo-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,2 M) se añadió catalizador de Crabtree (0,01 equiv.). La solución resultante de color naranja y rojo se burbujeó con hidrógeno durante 10 min para activar el catalizador y a continuación se agitó a TA en una atmósfera del globo estático de hidrógeno durante 3 h. Por último, la retirada de los compuestos volátiles al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

- 40 Etapa 3: 3-Bromo-5-(3-yodopropil)-4-metilbenzoato de metilo

- A una solución de 3-bromo-5-(3-metoxipropil)-4-metilbenzoato de metilo(1 equiv.) de la etapa anterior en cloroformo (0,1 M) se añadió yodotrimetilsilano (10 equiv.). La solución resultante de color rojo se agitó a TA en la oscuridad durante 18 h. La reacción se inactivó con metanol antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. El residuo resultante se recogió a continuación en éter, se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.
- 45

Etapa 4: 3-Bromo-5-(3-etoxipropil)-4-metilbenzoato de etilo

- 50 A una solución de 3-bromo-5-(3-yodopropil)-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en etanol (0,1 M) se añadió etóxido sódico recién preparado(3 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a TA, los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se recogió a continuación en éter y

se grabó adicionalmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 5: 3-Bromo-5-(3-etoxipropil)-4-metilbenzaldehído

- 5 A una solución de 3-bromo-5-(3-etoxipropil)-4-metilbenzoato de etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,07 M) se añadió DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 2,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 1,1 h y a continuación se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El alcohol en bruto obtenido de este modo se recogió de nuevo en diclorometano
- 10 (0,07 M) y a continuación se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,0 equiv.) y bicarbonato sódico (1,2 equiv.). Después de agitar a TA durante 40 min, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó secuencialmente con NaHSO₃ ac. sat., NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

15 Etapa 6: **Amina 88**

- El 3-bromo-5-(3-etoxipropil)-4-metilbenzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,1 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en MeOH (0,5 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a TA durante 2 h. La reacción se inactivó mediante agitación con HCl ac. 2 N durante 25 min, se basificó con NaOH ac. 1 N y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con éter a partir de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

25 **Amina 89**

N-[3-Bromo-5-[3-(difluorometoxi)propil]-4-metilbencil]ciclopropanamina

Etapas 1: 3-Bromo-5-(3-hidroxipropil)-4-metilbenzoato de metilo

- A una solución de 3-bromo-5-(3-metoxipropil)-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv., **Amina 88, Etapa 2**) en cloroformo (0,1 M) se añadió yodotrimetilsilano (3 equiv.). La solución resultante de color rojo se agitó a TA en la oscuridad durante 18 h. La reacción se inactivó con metanol antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. El residuo resultante se recogió a continuación en éter, se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 3:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

35 Etapas 2: 3-Bromo-5-[3-(difluorometoxi)propil]-4-metilbenzoato de metilo

- A una suspensión de 3-bromo-5-(3-hidroxipropil)-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en acetonitrilo (0,6 M) y se añadió sulfato sódico (0,2 equiv.) gota a gota a ácido difluoro(fluorosulfonil) acético (1 equiv.) a 50 °C durante un periodo de 10 min. Después de la finalización de la adición, la suspensión de reacción se calentó a 50 °C durante otras 16 h. La mezcla de reacción a continuación se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con éter.
- 40 Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapas 3: 3-Bromo-5-[3-(difluorometoxi)propil]-4-metilbenzaldehído

- A una solución de 3-bromo-5-[3-(difluorometoxi)propil]-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,07 M) se añadió DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 2,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 1,1 h y a continuación se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El alcohol en bruto obtenido de este modo se recogió de nuevo en diclorometano (0,07 M) y a continuación se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,0 equiv.) y bicarbonato sódico (1,2 equiv.). Después de agitar a TA durante 40 min, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó secuencialmente con NaHSO₃ ac. sat., NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapas 6: **Amina 89**

El 3-bromo-5-[3-(difluorometoxi)propil]-4-metilbenzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH_2Cl_2 (0,1 M). A continuación se le añadió a esto MgSO_4 (1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en MeOH (0,5 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a TA durante 2 h. La reacción se inactivó mediante agitación con HCl ac. 2 N durante 25 min, se basificó con NaOH ac. 1 N y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con éter a partir de agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 Amina 90

N-(3-Bencil-5-metilbencil)ciclopropanamina

Etapas 1: 3-Bencil-5-metilbenzaldehído

A una solución de ácido (3-formil-5-metilfenil)borónico (1 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió fluoruro de cesio (3 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,1 equiv.) y bromuro de bencilo (1,2 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a TA y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex → Hex: EtOAc a 7:3 (v/v)) proporcionó el compuesto del título.

Etapas 2: Amina 90

El 3-bencil-5-metilbenzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH_2Cl_2 (0,2 M). A continuación se le añadió a esto MgSO_4 (1,5 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en una mezcla de THF: MeOH (0,2 M) a 2:1 (v/v). A esta solución se añadió borohidruro sódico (10 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2 : EtOH a 9:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título.

Amina 91

N-[3-Bromo-5-(3-fluorobencil)-4-metilbencil]ciclopropanamina

Etapas 1: 3-Bromo-5-formil-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 3-bromo-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv., Amina 88, Etapas 1) en diclorometano (0,16 M) se burbujeó a -78 °C con ozono recién generado hasta que se observó un color azul persistente. A continuación, el recipiente de reacción se purgó minuciosamente con nitrógeno antes de añadir trifenilfosfina (1,1 equiv.). La mezcla resultante se calentó lentamente a TA durante 6 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se suspendió en una mezcla de hexanos y éter a 1:1 (v/v). Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice. La concentración del filtrado obtenido de este modo al vacío proporcionó un sólido de color blanco. La purificación adicional del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hex → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 2: 3-Bromo-5-(hidroximetil)-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 3-bromo-5-formil-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en metanol (0,1 M) se añadió borohidruro sódico (4 equiv.) en porciones. La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La reacción se inactivó posteriormente con HCl ac. al 10 % frío y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron a continuación con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 3: 3-Bromo-5-(yodometil)-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de trifenilfosfina (1,1 equiv.) en diclorometano (0,05 M) se añadió yodo (1,1 equiv.). La suspensión resultante de color naranja-amarillo se agitó a TA durante 30 min antes de añadir imidazol (1,2 equiv.) y por último 3-bromo-5-(hidroximetil)-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior. La solución que ahora es de color amarillo pálido se agitó a TA durante otros 30 min. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con una mezcla de hexanos y éter a 1:1 (v/v). Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: 3-Bromo-5-(3-fluorobencil)-4-metilbenzoato de metilo

A una suspensión de CuCN (2 equiv.) en THF (0,1 M) se añadió bromuro de 3-fluorofenil magnesio a -78 °C (solución 0,5 M en THF, 4 equiv.) durante un periodo de 5 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min y a continuación a 0 °C durante otros 20 min. La suspensión que ahora es de color amarillo se volvió a enfriar a -78 °C antes de añadir el 3-bromo-5-(3-fluorobencil)-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min, 0 °C durante otros 20 min y por último a TA durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se inactivó con una mezcla de NH₄Cl ac. sat.: NH₄OH conc. a 3:1 (v/v) y a continuación se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación adicional del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: 3-Bromo-5-(3-fluorobencil)-4-metilbenzaldehído

A una solución del 3-bromo-5-(3-fluorobencil)-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,1 M) se añadió DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 2,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 1,1 h y a condensación se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El alcohol en bruto obtenido de este modo se recogió de nuevo en diclorometano (0,1 M) y a continuación se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,0 equiv.) y bicarbonato sódico (1,2 equiv.). Después de agitar a TA durante 40 min, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó secuencialmente con NaHSO₃ ac. sat., NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 6: **Amina 91**

El 3-bromo-5-(3-fluorobencil)-4-metilbenzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,1 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en MeOH (0,1 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a TA durante 2 h. La reacción se inactivó mediante agitación con HCl ac. 2 N durante 25 min, se basificó con NaOH ac. 1 N y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con éter a partir de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Amina 92

{3-Bromo-5-[(ciclopropilamino)metil]-2-metilfenil}(3-fluorobencil)metanona

Etapa 1: 3-Bromo-5-[(1E)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbenzaldehído

A una solución de 3-bromo-5-[(1E)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbenzoato de metilo (1 equiv., **Amina 88, Etapa 1**) en diclorometano (0,1 M) se añadió DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 2,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 1,1 h y a continuación se inactivó cuidadosamente con HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El alcohol en bruto obtenido de este modo se recogió de nuevo en diclorometano (0,1 M) y a continuación se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,0 equiv.) y bicarbonato sódico (1,2 equiv.). Después de agitar a TA durante 40 min, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó secuencialmente con NaHSO₃ ac. sat., NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex: EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que solidificó después del reposo.

Etapa 2: N-[3-Bromo-5-[(1E)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbencil]ciclopropanamina

El 3-bromo-5-[(1E)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbenzaldehído (1 equiv.) de la etapa anterior y ciclopropilamina (2 equiv.) se combinaron en CH₂Cl₂ (0,1 M). A continuación se le añadió a esto MgSO₄ (1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 h. Las sustancias insolubles se retiraron a continuación mediante filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La imina en bruto obtenida de este modo se volvió a recoger a continuación en MeOH (0,1 M). A esta solución se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a TA durante 2 h. La reacción se inactivó mediante agitación con HCl ac. 2 N durante 25 min, se basificó con NaOH ac. 1 N y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con éter a partir de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: {3-Bromo-5-[(1E)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbencil}ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo

La *N*-{3-bromo-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbencil}-ciclopropanamina (1 equiv.) de la etapa anterior y bicarbonato de di-*tert*-butilo (1,1 equiv.) se recogieron en diclorometano (0,11 M). A continuación se le añadió a esto base de Hunig (1,2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se recogió en una mezcla de hexanos y éter a 1:1 (v/v). Esta suspensión se lavó posteriormente con HCl ac. al 10 %, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: (3-Bromo-5-formil-4-metilbencil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de {3-bromo-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]-4-metilbencil}ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,08 M) se burbujó a -78 °C con ozono recién generado hasta que se observó un color azul persistente. A continuación, el recipiente de reacción se purgó minuciosamente con nitrógeno antes de añadir trifenilfosfina (1 equiv.). La mezcla resultante se calentó lentamente a TA durante 16 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se suspendió en una mezcla de hexanos y éter a 1:1 (v/v). Las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice. La concentración del filtrado obtenido de este modo al vacío proporcionó un aceite incoloro. La purificación adicional del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: {3-Bromo-5-[(3-fluorofenil)(hidroxil)metil]-4-metilbencil}-ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de (3-bromo-5-formil-4-metilbencil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,13 M) se añadió bromuro de 3-fluorofenil magnesio a 0 °C (0,5 M en THF, 1,1 equiv.). La solución resultante se calentó lentamente a TA durante 2 h antes de su inactivación con NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación adicional del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 6: [3-Bromo-5-(3-fluorobenzoi)-4-metilbencil]ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo

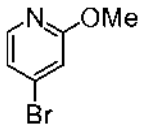
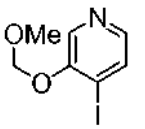
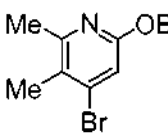
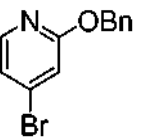
A una solución de {3-bromo-5-[(3-fluorofenil)(hidroxil)metil]-4-metilbencil}ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,1 M) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,0 equiv.) y bicarbonato sódico (1,2 equiv.). Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó secuencialmente con NaHSO₃ ac. sat., NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 7: **Amina 92**

Al [3-bromo-5-(3-fluorobenzoi)-4-metilbencil]ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,1 M) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 20 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Los componentes básicos de areno en la Tabla 2 se sintetizaron como sigue a continuación.

Tabla 2

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Areno 1		Areno 3	
Areno 2		Areno 4	

Areno 1

4-Bromo-2-(metiloxi)piridina

El **Areno 1** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en Fraley, M. E. y col. Biorganic & Medicinal Chemistry Letter 2002, 12, 3537-3542.

5 Areno 2

4-Bromo-2,3-dimetil-6-[(fenilmetil)oxi]piridina

La 4-bromo-5,6-dimetil-2(1H)-piridinona (1 equiv.), preparada de acuerdo con el procedimiento que se describe en McElroy, W. T.; DeShong, P. Organic Letters 2003, 5, 4779-4782, se suspendió en benceno (0,13 M). A continuación se le añadió a esto carbonato de plata (0,6 equiv.) y bromuro de bencilo (1,2 equiv.) antes de calentar la suspensión a 45 °C durante 3 días en la oscuridad. La suspensión de reacción se enfrió a TA, se diluyó con benceno y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex → Hex:EtOAc a 10:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Areno 3

15 4-Yodo-3-[(metiloxi)metil]oxi]piridina

Etapa 1: 2-[(Metiloxi)metil]oxi]piridina

3-Piridinol (1 equiv.) se recogió en una mezcla de DMF: THF (0,9 M) a 2:1 (v/v). A continuación se le añadió a esto, a -15 °C, *terc*-butoxido potásico (1,1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a -15 °C durante 25 min antes de añadir clorometil metil éter (1,1 equiv.) gota a gota durante 15 min. A continuación, alerta se calentó a TA durante 1 h y se permitió que se agitara a TA durante otras 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron a continuación con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de un tapón corto de SiO₂ y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

25 Etapa 2: Areno 3

A una solución de 2-[(metiloxi)metil]oxi]piridina de la etapa anterior (1 equiv.) en éter (0,16 M) se añadió, a -78 °C, *t*-butil litio (1,7 M en pentano, 1,1 equiv.) gota a gota durante un periodo de 30 min. Esto se agitó a -78 °C durante 15 min antes de añadir yodo (0,5 M en éter, 1,2 equiv.) gota a gota durante un periodo de 30 min. A continuación, se permitió que la mezcla de reacción se agitara a -78 °C durante 1 h antes de inactivar la reacción con agua. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con NaHSO₃ ac. al 10 %, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó un polvo de color beige. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 9:1 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

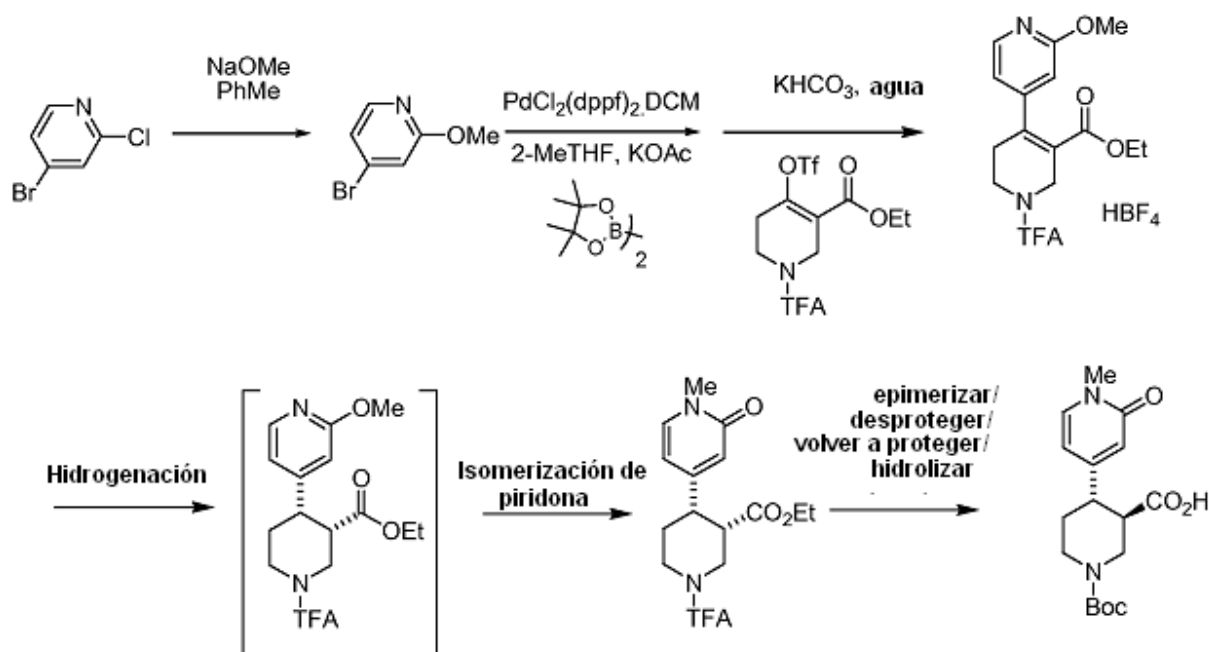
35 Areno 4

2-(Benciloxi)-4-bromopiridina

A una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (1 equiv.), alcohol bencílico (1,2 equiv.) y dibenzo-18-corona-6 (0,05 equiv.) en tolueno (0,4 M) se añadió hidróxido potásico(2 equiv.). A continuación se unió un aparato Dean-Stark y la suspensión de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y a continuación se filtró a través de un lecho de celite. La concentración del filtrado al vacío proporcionó un aceite de color amarillo. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:Et₂O a 97:3 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Ácido carboxílico 1

El componente básico de ácido carboxílico (ácido carboxílico 1; éster de 1-*terc*-butilo del ácido (3S,4S)-1'-metil-2'-oxo-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1,3-dicarboxílico) se sintetizó como sigue a continuación.

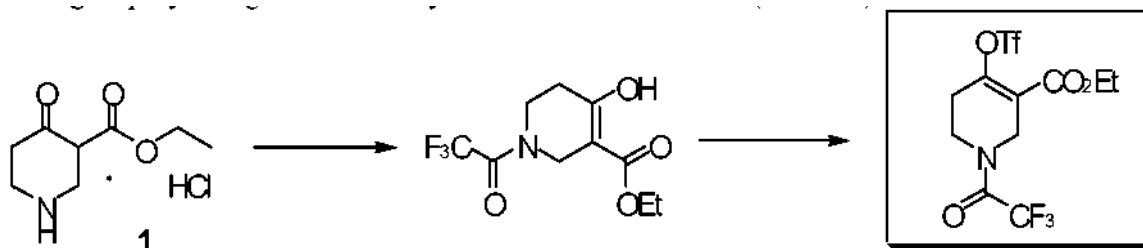


Etapas 1: 4-Bromo-2-metoxipiridina

4-Bromo-2-cloropiridina, metóxido sódico (1,6 equiv.) y tolueno (6,1 volúmenes) se calentaron a 95 °C durante 40 h. Se añadió tolueno (6,1 volúmenes) y agua (3 volúmenes) y la fase acuosa inferior se separó. La fase orgánica se lavó con agua (1,5 volúmenes) y a continuación los compuestos volátiles se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de aceite. HRMS (ES, M+H) Calculado 187,9711. Encontrado 187,9711.

Etapas 2: Éster de 1-trifluorometilo del éster de 3-etilo del ácido 2'-metoxi-5,6-dihidro-2H-[4,4']bipiridinil-1,3-dicarboxílico

Acetato potásico (2,0 equiv.), bis(pinacolato)diboro (1,05 equiv.) y complejo de Pd(Cl)₂dppf.diclorometano disponible en el mercado (0,02 equiv.) se mezclaron en 2-metil THF (6,5 volúmenes) y *N,N*-dimetilacetamida (1 volumen). Se añadió 4-bromo-2-metoxipiridina en 2-metil THF (3,4 volúmenes) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 4 h y a condensación se enfrió a 25 °C. Se añadió hidrogeno carbonato potásico (3,0 equiv.) disuelto en agua (4,9 volúmenes) y a continuación trifluorometanosulfonato de 3-(etoxicarbonil)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo (1,02 equiv.). El trifluorometano sulfonato de 3-(etoxicarbonil)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo se puede tener usando procedimientos conocidos para la obtención del compuesto análogo en el que el grupo trifluoroacetamida en el nitrógeno es un grupo Boc usando un betacetoéster disponible en el mercado (1 a continuación).



Se añadió complejo de Pd(Cl)₂dppf.diclorometano adicional (0,005 equiv.) y el lote se calentó a 85 °C durante 2 h antes de enfriar a 20 °C y permitir la sedimentación. La fase acuosa inferior se separó y la fase orgánica se lavó con agua y a continuación se pasó a través de un tapón de gel de sílice. La solución orgánica se concentró hasta ~11,6 volúmenes y a continuación se añadió HBF₄·OEt₂ disponible en el mercado (1,1 equiv.). El lote se enfrió a 20 °C, se envejeció 18 h y a continuación se retiraron 4 volúmenes de disolvente por destilación y la suspensión se enfrió a -1 °C. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de isopropilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ 12,2 (s, a, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,97-3,83 (m, 5H), 3,82-3,75 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 3H). HRMS (ES, M+H) Calculado 359,1219. Encontrado 359,1237.

Etapas 3: Éster de trifluorometilo del éster de 3-etilo del ácido (3R,4S)-2'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1,3-dicarboxílico

El éster de 1-trifluorometilo del éster de 3-etilo del ácido 2'-metoxi-5,6-dihidro-2*H*-[4,4']bipiridinil-1,3-dicarboxílico se suspendió en 2-metil THF (6,4 volúmenes) y diclorometano (1,5 volúmenes) y se añadió HBF₄·OEt₂ (0,1 equiv.). Una solución de catalizador preparada por disolución de bis(2-metilalil)(COD)Ru (II) (0,01 equiv.) disponible en el mercado y (*R*)-1-[(*S*)-Di-2-furilfosfino]ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina (0,0125 equiv.) disponible en el mercado en diclorometano (0,12 volúmenes) se añadió a la suspensión mencionada anteriormente. A continuación, la suspensión se calentó a 50 °C y se presurizó a 800 kPa con hidrógeno. Después de envejecer durante 2 h, el lote se enfrió a 20 °C. Una solución acuosa de NaHCO₃ (1,5 equiv) se añadió y se permitió que las fases sedimentaran. La fase acuosa inferior se extrajo y se descartó. La fase orgánica se lavó hasta un 10 % en peso.

La solución de NaCl y la fase acuosa inferior se separaron y se descartaron. La solución se destiló al vacío hasta ~2 volúmenes con respecto al producto y a continuación se añadió DMF (2 volúmenes) y la solución resultante se usó para la siguiente etapa. HRMS (ES, M+H) Calculado 361,1375. Encontrado 361,1367.

Etapa 4: Éster de 1-trifluorometilo del éster de 3-etilo del ácido (3*R*, 4*S*)-1'-metil-2'-oxo-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2*H*-[4,4']bipiridinil-1,3-dicarboxílico

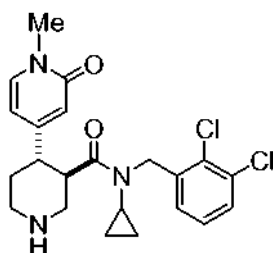
A una solución agitada de éster de 1-trifluorometilo del éster de 3-etilo del ácido (3*R*, 4*S*)-1'-metil-2'-oxo-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2*H*-[4,4']bipiridinil-1,3-dicarboxílico, como una solución en DMF/2-MeTHF, se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (1,5 equiv.), hidróxido de magnesio (1,5 equiv.) y agua (1,0 equiv.). La suspensión se calentó a 100 °C durante 5 h a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano (3 volúmenes) y acetato de isopropilo (5 volúmenes), seguido de HCl 4 M (2,5 equiv.). A continuación las fases se separaron y la fase inferior se extrajo con diclorometano (1,89 volúmenes) y los compuestos orgánicos se combinaron. Los compuestos orgánicos se lavaron con solución de LiCl al 25 % en peso. La fase orgánica se destinó al vacío hasta ~ 5 volúmenes con respecto al producto y el producto cristalizó. La destilación continua hasta ~2,5 volúmenes con respecto al producto y a continuación se añadió metil-terc butil éter (1 volumen) y la suspensión se enfrió a -3 °C, se envejeció 2 h y a continuación se filtró. Los sólidos se lavaron con metil-terc butil éter para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, dmsd-d₆): δ 7,61-7,56 (m, 1 H), 6,18-6,13 (m, 2 H), 4,59-4,55 (m, 0,6 H), 4,47-4,40 (m, 0,4 H), 4,08-3,95 (m, 1 H), 3,92-3,82 (m, 2 H), 3,69-3,53 (m, 0,4 H), 3,45-3,25 (m, 4,6 H), 3,12-2,95 (m, 1 H), 2,34-2,18 (m, 1 H), 1,85-1,75 (m, 1 H), 1,03-0,96 (m, 3 H). HRMS (ES, M+H) Calculado 361,1375. Encontrado 361,1392.

Etapa 5: Éster de 1-terc-butilo del ácido (3*S*, 4*S*)-1'-metil-2'-oxo-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2*H*-[4,4']bipiridinil-1,3-dicarboxílico

A una solución agitada de éster de 1-trifluorometilo del éster de 3-etilo del ácido (3*R*, 4*S*)-1'-metil-2'-oxo-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2*H*-[4,4']bipiridinil-1,3-dicarboxílico en etanol (4,1 volúmenes) se añadió etóxido sódico (1,20 equiv.) La mezcla se envejeció durante 30 min y a continuación se añadió agua (1,20 equiv.). Después de 1 h de envejecimiento, se añadió anhídrido de Boc (1,20 equiv.) y la solución se envejeció durante 1 h. Se añadió hidróxido sódico (2 M, 5,00 equiv.) y la solución se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 30 °C, y la solución se concentró hasta ~8 volúmenes, de modo que la mayoría del etanol se retiró. La solución se lavó con MTBE (2,5 volúmenes). La fase acuosa se separó y a continuación se acidificó con HCl c. para proporcionar una suspensión. A continuación se añadió 2-metiltetrahydrofurano (6 volúmenes) y la mezcla se agitó rápidamente tras lo que se permitió que las fases se separaron. La fase acuosa se retiró, y los compuestos orgánicos se recogieron. A continuación, la fase acuosa se volvió a cargar en el extractor y se volvió a extraer con MeTHF (2 volúmenes). Allí se continuó, ambas fracciones orgánicas se volvieron a cargar en el extractor, se lavaron con una solución de cloruro sódico al 50 %. La fase orgánica se recogió y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo pálido semifundido. El sólido se suspendió en MTBE (6 volúmenes) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión se filtró y se lavó con MTBE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃): δ 7,30-7,26 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,25 (dd, J = 6,96, 2,00 Hz, 1 H), 4,44 (s, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,09-2,73 (m, 3 H), 2,59 (s, 1 H), 1,77 (d, J = 13,10 Hz, 1 H), 1,61 (d, J = 12,58 Hz, 1 H), 1,48 (s, 9 H). HRMS (ES, M+H) Calculado 337,1763. Encontrado 337,1768.

Ejemplo 1

trans-*N*-Ciclopropil-*N*-[(2,3-diclorofenil)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Etapa 1: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)

3-etilo

A una solución de 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) en dioxano (0,17 M) y 4,4,4',4'',5,5,5',5''-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,1 equiv.) se añadió acetato potásico (3 equiv.). La suspensión se evacuó y se volvió a cargar con N₂. Por último, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,03 equiv.) se añadió en una porción rápida y la suspensión de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. A continuación, la reacción se inactivó con la adición de éter dietílico y NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, tolueno:EtOAc de 95:5 → 80:20 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo dorado.

Etapa 2: 2'-(Metiloxi)-5,6-dihidro-4,4'-bipiridin-1,3 (2*H*)-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en *n*-PrOH (0,15 M) y el **Areno 1** (1 equiv.) se añadió carbonato sódico (solución ac. 2 M, 3 equiv.). La suspensión se evacuó y se volvió a cargar con N₂. Por último, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,03 equiv.) en una porción rápida y la suspensión de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. A continuación, la reacción se inactivó con la adición de éter dietílico y NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 95:5 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: 4-[2-(Metiloxi)-4-piridinil]-1,3-piperidindicarboxilato de *cis*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 2'-(metiloxi)-5,6-dihidro-4,4'-bipiridin-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en MeOH (0,1 M) se añadieron limaduras de magnesio (3,3 equiv.). La suspensión se evacuó y se volvió a cargar con N₂. Por último, la mezcla de reacción se sonicó a TA durante 3,3 h, periodo de tiempo en el que las limaduras de magnesio desaparecieron. A continuación, la reacción se inactivó con la adición de éter dietílico y NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 90:10 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: 4-[2-(Metiloxi)-4-piridinil]-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-[2-(metiloxi)-4-piridinil]-1,3-piperidindicarboxilato de *cis*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en etanol (0,1 M) se añadió etóxido sódico recién preparado (1,1 equiv.). La solución resultante de color amarillo-naranja se calentó a 55 °C durante 12 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico y NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 90:10 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: 4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una suspensión de 4-[2-(metiloxi)-4-piridinil]-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en acetonitrilo (0,1 M) y yoduro sódico (3 equiv.) se añadió yodometano puro (3 equiv.). A continuación, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 45 °C durante 3 días. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NH₄Cl ac. sat. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 80:20 (v/v) → EtOAc → CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 95:5 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 6: Ácido *trans*-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinacarboxílico

A una solución de THF:MeOH a 3:2 (v/v) (0,07 M) de 4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior se añadió hidróxido de litio (solución ac. 1 M, 3,1 equiv.). La solución turbia resultante se agitó vigorosamente a TA durante 18 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa

7:

3-({Ciclopropil[(2,3-diclorofenil)metil]amino}carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo

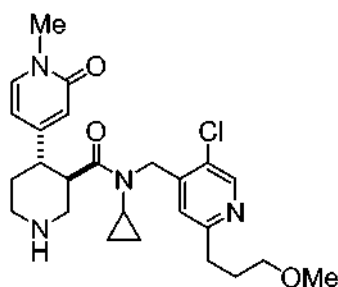
A una solución de ácido *trans*-1-[(1,1-dimetiletiloxi)carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinacarboxílico (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,1 M), base de Hunig (3 equiv.) y **Amina 1** (1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color rojizo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 7:3 (v/v) → EtOAc → CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 95:5 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 8: *trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[(2,3-diclorofenil)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución (0,05 M) de *trans*-1,1-dimetiletil 3-({ciclopropil[(2,3-diclorofenil)metil]amino}carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 94:6 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI⁺, M+H): 434.

Ejemplo 2

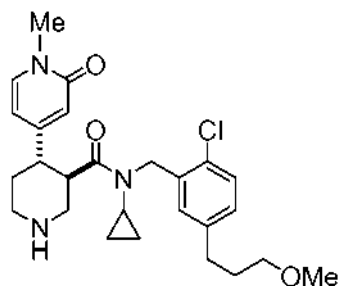
***trans*-*N*-[5-Cloro-2-[3-(metiloxi)propil]-4-piridinil]metil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 2** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI⁺, M+H): 473.

Ejemplo 3

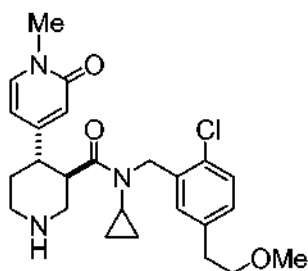
***trans*-*N*-(2-Cloro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 3** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI⁺, M+H): 472.

Ejemplo 4

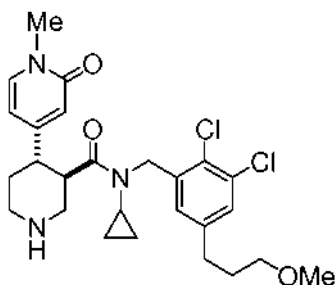
***trans*-*N*-({2-Cloro-5-[2-(metiloxi)etil]fenil}metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 4** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 458.

5 Ejemplo 5

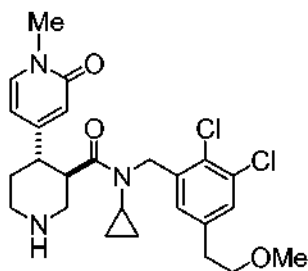
trans-N-Ciclopropil-N-({2,3-dicloro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piridincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 5** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 508. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,65-0,68 (m, 2H), 0,89-0,94 (m, 2H), 1,60-1,90 (m, 6H), 2,49-2,63 (m, 3H), 2,76-2,90 (m, 2H), 2,95-3,04 (m, 1H), 3,19-3,24 (m, 1H), 3,27-3,38 (m, 6H), 3,48-3,55 (m, 4H), 4,49 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,05-6,09 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H). Cl_{50} de Renina Humana (tampón): 0,3 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 1,3 nM.

15 Ejemplo 6

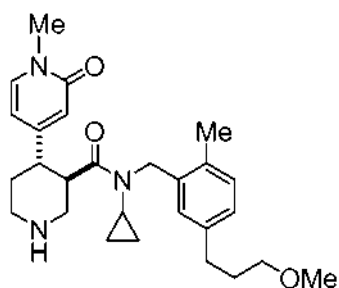
trans-N-Ciclopropil-N-({2,3-dicloro-5-[2-(metiloxi)etil]fenil}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 6** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS (ESI+, M+H): 492.

Ejemplo 7

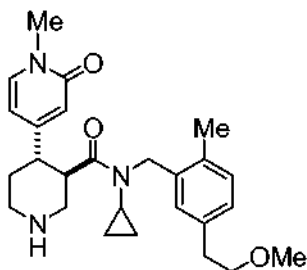
trans-N-Ciclopropil-N-({2-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 7** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 452.

5 Ejemplo 8

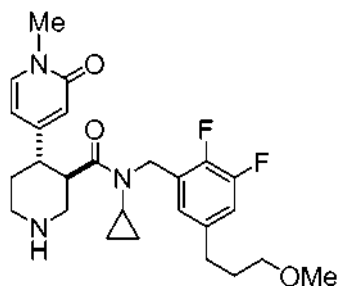
trans-N-Ciclopropil-N-({2-metil-5-[2-(metiloxi)etil]fenil}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 8** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 438.

Ejemplo 9

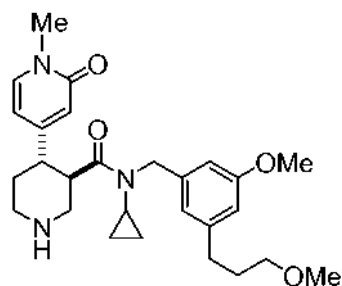
trans-N-Ciclopropil-N-({2,3-difluoro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 9** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 474.

Ejemplo 10

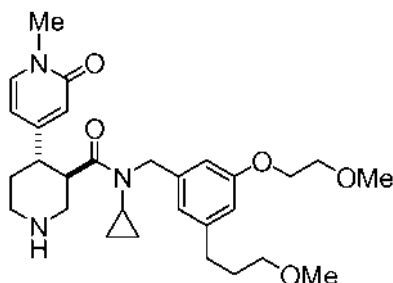
20 **trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({3-(metiloxi)-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 10** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 468.

5 Ejemplo 11

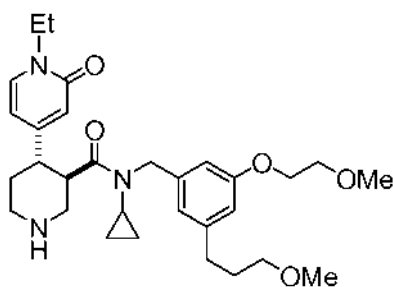
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({3-([2-(metiloxi)etil]oxi)-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-3-piperidincarboxamida



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 11** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 512.

Ejemplo 12

trans-N-Ciclopropil-4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({3-([2-(metiloxi)etil]oxi)-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-3-piperidincarboxamida



15 Etapa 1: 5,6-Dihidro-4,4'-bipiridin-1,3(2H)-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de etanol:tolueno a 1:1 (v/v) (0,18 M) de 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) y ácido 4-piridinilborónico (1,1 equiv.) se añadió carbonato sódico (solución ac. 2 M, 2,6 equiv.). La suspensión se evacuó y se volvió a cargar con N₂. Por último, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,04 equiv.) en una porción rápida y la suspensión de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. A continuación, la reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 80:20 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo dorado.

Etapa 2: 4-(4-Piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de cis-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 5,6-dihidro-4,4'-bipiridin-1,3(2H)-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en MeOH (0,2 M) se añadieron limaduras de magnesio (3 equiv.). La suspensión se evacuó y se volvió a cargar con N₂. Por último, la mezcla de reacción se sonicó a TA durante 2 h, periodo de tiempo en el que las limaduras

de magnesio desaparecieron. A continuación, la reacción se inactivó con la adición de EtOAc y NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo dorado.

5 Etapa 3: 4-(4-Piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-(4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *cis*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en etanol (0,4 M) se añadió etóxido sódico recién preparado (1,1 equiv.). La solución resultante de color amarillo-naranja se calentó a 60 °C durante 12 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NH₄Cl ac. sat. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se trataron con carbón vegetal activado, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 80:20 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: 4-(1-Oxido-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

15 A una solución de 4-(4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,1 M) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (1 equiv.). La solución resultante incolora se agitó a TA durante 13 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaHSO₃ ac. sat. y NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: 4-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-(1-oxido-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en tolueno (0,06 M) se añadió trietilamina (3 equiv.). Con el recipiente de reacción sumergido en un baño de agua con hielo, se añadió anhídrido trifluoroacético puro (3 equiv.) gota a gota durante un periodo de 5 min. La solución resultante de color amarillo se calentó lentamente a TA y a continuación se permitió que se agitara a TA durante 18 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc y NH₄Cl ac. sat. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El aceite de color naranja, gomoso obtenido de este modo se recogió inmediatamente en etanol (0,1 M). A continuación se le añadió a esto hidróxido sódico (solución ac. 2 M, 3 equiv.) y sulfato de dietilo (4 equiv.) a 0 °C. La solución resultante de color naranja se calentó lentamente a TA y a continuación se permitió que se agitara a TA durante 42 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 95:5 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Etapa 6: Ácido *trans*-1-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinacarboxílico

A una solución de 4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en THF:MeOH a 3:2 (v/v) (0,07 M) se añadió hidróxido de litio (solución ac. 1 M, 3,1 equiv.). La solución turbia resultante se agitó vigorosamente a TA durante 18 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 Etapa 7: 3-[[[Ciclopropil(3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil)amino]carbonil]-4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidindicarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo

A una solución de ácido *trans*-1-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinacarboxílico (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF, base de Hunig (3 equiv.) y **Amina 11** (1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color rojizo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 7:3 (v/v) → EtOAc → CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 95:5 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

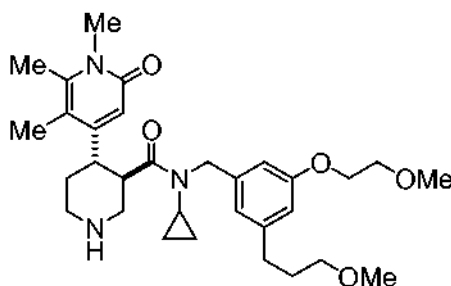
Etapa 8: *trans*-N-Ciclopropil-4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-([3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metil-

oxi)propil]fenil}metil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de 3-[[ciclopropil(3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)amino]carbonil]-4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,07 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 93:7 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI⁺, M+H): 526. Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 200 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 460 nM.

Ejemplo 13

***trans*-N-Ciclopropil-N-(3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Etapas 1: 2',3'-Dimetil-6'-[(fenilmetil)oxi]-5,6-dihidro-4,4'-bipiridin-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo en tolueno:etanol a 3:1 (v/v) (0,085 M) (1 equiv., **Ejemplo 1, Etapa 1**) y **Areno 2** (1 equiv.) se añadió carbonato sódico (solución ac. 2 M, 3 equiv.). La suspensión se evacuó y se volvió a cargar con N₂. Por último, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,06 equiv.) en una porción rápida y la suspensión de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. A continuación, la reacción se inactivó con la adición de éter dietílico y NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 95:5 (v/v) → EtOAc:Hex a 70:30 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapas 2: 4-{2,3-Dimetil-6'-[(fenilmetil)oxi]-4-piridinil}-1,3-piperidindicarboxilato de *cis*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 2',3'-dimetil-6'-[(fenilmetil)oxi]-5,6-dihidro-4,4'-bipiridin-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en MeOH (0,09 M) se añadieron limaduras de magnesio (3,3 equiv.). La suspensión se evacuó y se volvió a cargar con N₂. Por último, la mezcla de reacción se sonizó a TA durante 3 h, periodo de tiempo en el que las limaduras de magnesio desaparecieron. A continuación, la reacción se inactivó con la adición de éter dietílico y NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 95:5 (v/v) → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 3: 4-{2,3-Dimetil-6'-[(fenilmetil)oxi]-4-piridinil}-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-{2,3-dimetil-6'-[(fenilmetil)oxi]-4-piridinil}-1,3-piperidindicarboxilato de *cis*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en etanol (0,1 M) se añadió etóxido sódico recién preparado (1,2 equiv.). La solución resultante de color amarillo-naranja se calentó a 55 °C durante 16 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NH₄Cl ac. sat. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 90:10 (v/v) → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 4: 4-(6-Hidroxi-2,3-dimetil-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-{2,3-dimetil-6'-[(fenilmetil)oxi]-4-piridinil}-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en etanol (0,07 M) se añadió paladio (10 % en p/p sobre carbono, 0,1 equiv.). La suspensión resultante se evacuó y se purgó con hidrógeno. En una atmósfera cargada con globo de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la reacción se inactivó con CH₂Cl₂, se filtró a través de

un lecho de Celite y las sustancias insolubles se aclararon con EtOAc. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 5: 4-(1,5,6-Trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una suspensión de 4-(6-hidroxi-2,3-dimetil-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,11 M) e hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 2 equiv.) se añadió yodometano (1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a continuación a TA durante 18 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc y NH₄Cl ac. sat.. La fase acuosa separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 95:5 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Etapas 6: Ácido *trans*-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinacarboxílico

A una solución de 4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en THF:MeOH a 3:2 (v/v) (0,07 M) se añadió hidróxido de litio (solución ac. 1 M, 3,1 equiv.). La solución turbia resultante se agitó vigorosamente a TA durante 18 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 7: 3-[[Ciclopropil({3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil)amino]carbonil]-4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo

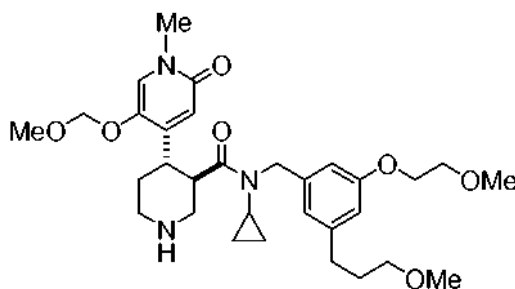
A una solución de ácido *trans*-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinacarboxílico (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,1 M), base de Hunig (3 equiv.) y **Amina 11** (1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color rojizo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 7:3 (v/v) → EtOAc → CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 95:5 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 8: *trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-{3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil}-4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de 3-[[ciclopropil({3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil)amino]carbonil]-4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidin-carboxilato de *trans*-1, 1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,06 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 94:6 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 540. Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 25 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 80 nM.

Ejemplo 14

trans-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-5-[[[(metiloxi)metil]oxi]-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil]-*N*-{3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil}-3-piperidincarboxamida



Etapas 1: 3'-[[[(Metiloxi)metil]oxi]-5,6-dihidro-4,4'-bipiridin-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo en tolueno:etanol a 3:1 (v/v) (0,1 M) (1 equiv., **Ejemplo 1, Etapa 1**) y **Areno 3** (1 equiv.) se añadió carbonato sódico (solución ac. 2 M, 3 equiv.). La suspensión se evacuó y se volvió a cargar con N₂. Por último, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,06 equiv.) en una porción rápida y la suspensión de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. A continuación, la reacción se inactivó con la adición de EtOAc y agua. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 90:10 (v/v) → EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: 4-(3-[(Metiloxi)metil]oxi)-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *cis*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 3'-[(metiloxi)metil]oxi)-5,6-dihidro-4,4'-bipiridin-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en MeOH (0,09 M) se añadieron limaduras de magnesio (3,3 equiv.). La suspensión se evacuó y se volvió a cargar con N₂. Por último, la mezcla de reacción se sonicó a TA durante 1,1 h, periodo de tiempo en el que las limaduras de magnesio desaparecieron. A continuación, la reacción se inactivó con la adición de EtOAc y NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: 4-(3-[(Metiloxi)metil]oxi)-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-(3-[(metiloxi)metil]oxi)-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *cis*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en etanol (0,1 M) se añadió etóxido sódico recién preparado (1,2 equiv.). La solución resultante de color amarillo-naranja se calentó a 55 °C durante 16 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NH₄Cl ac. sat. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:EtOAc a 95:5 (v/v) → Hex:EtOAc a 1:1 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: 4-(3-[(Metiloxi)metil]oxi)-1-oxido-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-(3-[(metiloxi)metil]oxi)-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en diclorometano (0,1 M) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (1 equiv.). La solución incolora resultante se agitó a TA durante 13 h. A continuación, la reacción se inactivó con NaHSO₃ ac. sat. y NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: 4-(1-Metil-5-[(metiloxi)metil]oxi)-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo

A una solución de 4-(3-[(metiloxi)metil]oxi)-1-oxido-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en tolueno (0,06 M) se añadió trietilamina (3 equiv.). Con el recipiente de reacción sumergido en un baño de agua con hielo, se añadió anhídrido trifluoroacético puro (3 equiv.) gota a gota durante un periodo de 2 min. La solución resultante de color amarillo se calentó lentamente a TA y a continuación se permitió que se agitara a TA durante 18 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc y NH₄Cl ac. sat. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El aceite de color naranja, gomoso obtenido de este modo se recogió inmediatamente en metanol (0,06 M). A continuación se le añadió a esto hidróxido sódico (solución ac. 2 M, 3 equiv.) y sulfato de dimetilo (4 equiv.) a 0 °C. La solución resultante de color naranja se calentó lentamente a TA y a continuación se permitió que se agitara a TA durante 18 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NH₄Cl ac. sat. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 95:5 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color púrpura pálido.

Etapa 6: Ácido *trans*-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-4-(1-metil-5-[(metiloxi)metil]oxi)-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidindicarboxílico

A una solución de 4-(1-metil-5-[(metiloxi)metil]oxi)-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1,3-piperidindicarboxilato de *trans*-1-(1,1-dimetiletil) 3-etilo (1 equiv.) de la etapa anterior en THF:MeOH a 3:2 (v/v) (0,04 M) se añadió hidróxido de litio (solución ac. 1 M, 3 equiv.). La solución turbia resultante se agitó vigorosamente a TA durante 24 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del

título en forma de un sólido de color rosa.

Etapas 7: 3-[[Ciclopropil({3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-(1-metil-5-[[{(metiloxi)metil]oxi]-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo

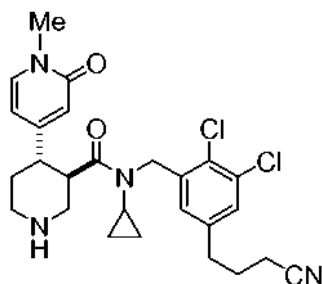
- 5 A una solución de ácido *trans*-1-[[{(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-(1-metil-5-[[{(metiloxi)metil]oxi]-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinacarboxílico (1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (0,1 M), base de Hunig (3 equiv.) y **Amina 11** (1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color rojizo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color púrpura. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 96:4 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color rosado.

Etapas 8: *trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-5-[[{(metiloxi)metil]oxi]-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil)-3-piperidincarboxamida

- 15 A una solución de 3-[[ciclopropil({3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-(1-metil-5-[[{(metiloxi)metil]oxi]-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,02 M) se añadió bromuro de cinc (II) (10 equiv.). La suspensión resultante se sonicó durante 15 min y se agitó a TA durante 13 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc y NaOH ac. 1 N, y a continuación se sonicó durante 15 min. La fase acuosa separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M en a 90:10 (v/v)MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ESI+, M+H): 572.

Ejemplo 15

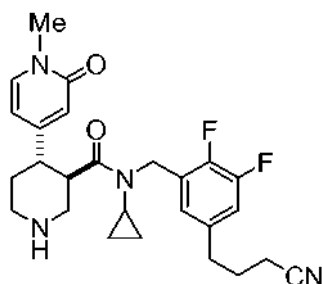
- 25 ***trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[[2,3-dicloro-5-(3-cianopropil)fenil]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



- 30 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 12** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapas 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color verde. MS (ESI+, M+H): 502.

Ejemplo 16

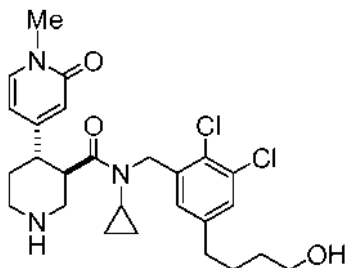
***trans*-*N*-{[-(3-Cianopropil)-2,3-difluorofenil]metil}-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



- 35 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 13** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapas 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color verde. MS (ESI+, M+H): 469.

Ejemplo 17

***trans*-N-Ciclopropil-N-[[2,3-dicloro-5-(4-hidroxibutil)fenil]metil]amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



- 5 Etapa 1: 3-[[Ciclopropil{2,3-dicloro-5-[4-(metiloxi)-4-oxobutil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo

A una solución de ácido *trans*-1-[[{(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinacarboxílico (1 equiv., **Ejemplo 1, Etapa 6**) en DMF (0,1 M), base de Hunig (3 equiv.) y **Amina 14** (1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color amarillo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color rojizo-naranja. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hex:EtOAc a 7:3 (v/v) → EtOAc → CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 95:5 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Etapa 2: 3-[[Ciclopropil{2,3-dicloro-5-(4-hidroxibutil)fenil]metil]amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo

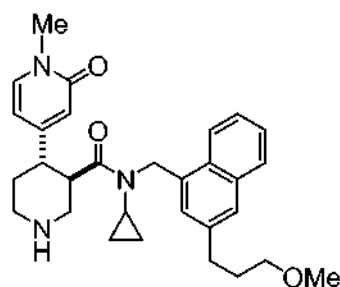
A una solución de 3-[[ciclopropil{2,3-dicloro-5-[4-(metiloxi)-4-oxobutil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,08 M) se añadió borohidruro de litio (6 equiv.) en una porción rápida. Después de 3 h, la reacción se inactivó con la adición cuidadosa de HCl ac. al 10 %. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó adicionalmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 3: *trans*-N-Ciclopropil-N-[[2,3-dicloro-5-(4-hidroxibutil)fenil]metil]amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de 3-[[ciclopropil{2,3-dicloro-5-(4-hidroxibutil)fenil]metil]amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,05 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 93:7 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI⁺, M+H): 508.

Ejemplo 18

***trans*-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({3-[3-(metiloxi)propil]-1-naftalenil}metil)-3-piperidincarboxamida**

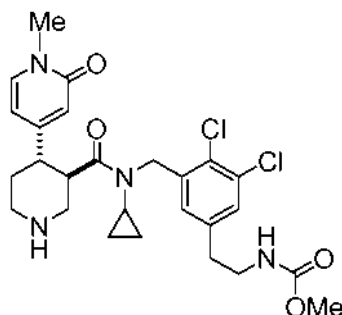


Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 15** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI⁺,

M+Na): 510. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,72-0,78 (*m a*, 1H), 0,82-0,96 (*m a*, 3H), 1,59-1,66 (*m*, 1H), 1,74-1,84 (*s a*, 2H), 1,91-1,97 (*m*, 2H), 2,22-2,28 (*m a*, 1H), 2,74-2,87 (*m*, 4H), 3,03 (*dt*, *J* = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 3,14-3,21 (*m*, 2H), 3,36 (*s*, 3H), 3,37 (*s*, 3H), 3,42 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,43-3,47 (*m*, 1H), 4,83 (*d*, *J* = 14 Hz, 1H), 5,02 (*d*, *J* = 14 Hz, 1H), 5,94, (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,34 (*s*, 1H), 6,78 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,16 (*s*, 1H), 7,33-7,46 (*m*, 2H), 7,55 (*s*, 1H), 7,77 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 1H). Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 0,4 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 1,8 nM.

Ejemplo 19

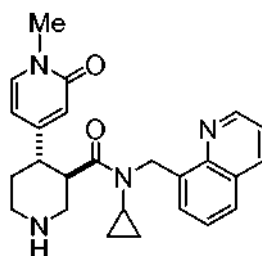
(2-{3,4-Dicloro-5-[(ciclopropil[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinil]carbonil)amino]metil}fenil}etil)carbamato de *trans*-metilo



- 10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 16** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 535.

Ejemplo 20

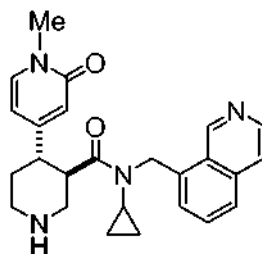
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-(8-quinolinilmetil)-3-piperidincarboxamida



- 15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 17** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 417.

Ejemplo 21

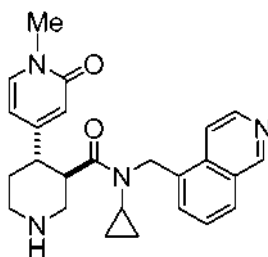
- 20 *trans*-N-Ciclopropil-N-(8-isoquinolinilmetil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



- 25 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 18** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 417.

Ejemplo 22

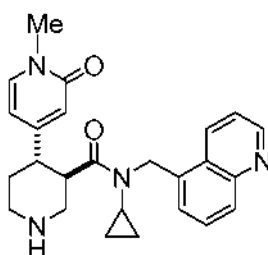
trans-N-Ciclopropil-N-(5-isoquinolinilmetil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 19** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 417.

5 **Ejemplo 23**

trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-(5-quinolinilmetil)-3-piperidincarboxamida

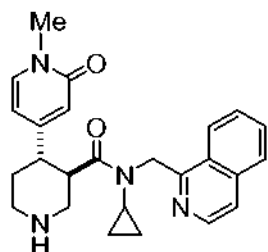


Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 20** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 417.

10

Ejemplo 24

trans-N-Ciclopropil-N-(1-isoquinolinilmetil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

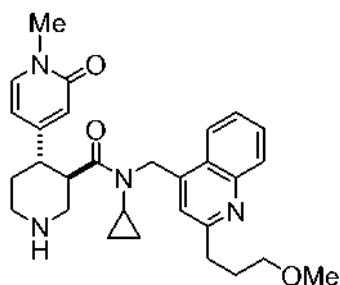


Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 21** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 417.

15

Ejemplo 25

trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({2-[3-(metiloxi)propil]-4-quinolinil}metil)-3-piperidincarboxamida



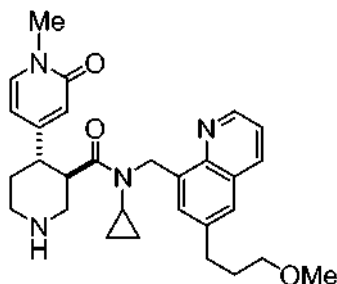
20

Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 22** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H):

489. RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 0,83-0,88 (*m*, 1H), 0,89-0,97 (*m*, 1H), 1,00-1,08 (*m*, 2H), 1,69 (*dc*, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 1H), 1,82 (*d*, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,02 (*p*, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,67-2,71 (*m*, 1H), 2,72-2,81 (*m*, 2H), 2,93 (*m*, 2H), 3,04 (*dt*, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 1H), 3,18 (*d*, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,32-3,38 (*m*, 3H), 3,40-3,47 (*m*, 5H), 3,72 (*m*, 2H), 4,78 (*d*, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,18 (*d*, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,27 (*d*, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,42 (*s*, 1H), 6,99 (*s*, 1H), 7,39 (*d*, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,51 (*t*, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,74 (*t*, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,99 (*t*, $J = 7,3$ Hz, 2H). Cl_{50} de Renina Humana (tampón): 1,4 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 3,0 nM.

Ejemplo 26

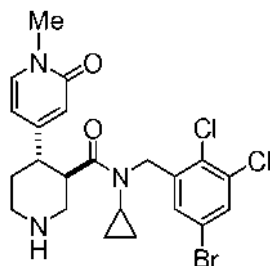
***trans*-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-([6-[3-(metiloxi)propil]-8-quinolinil]metil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 23** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 489.

Ejemplo 27

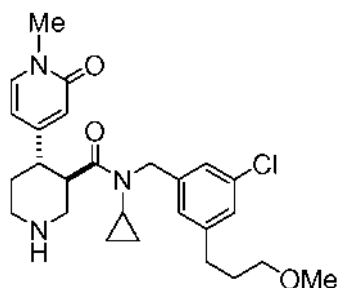
***trans*-N-[(5-Bromo-2,3-diclorofenil)metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidin-carboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar N-[(5-bromo-2,3-diclorofenil)metil]ciclopropanamina (**Etapa 2, Amina 5**) como el material de partida de amina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 512.

Ejemplo 28

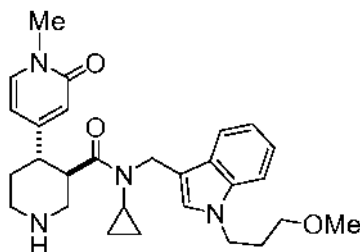
***trans*-N-([3-Cloro-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la de **Amina 24** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo pálido. MS (ESI+, M+H): 472.

Ejemplo 29

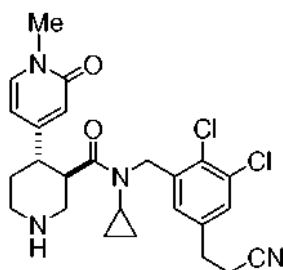
***trans*-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N{1-[3-(metiloxi)propil]-1*H*-indol-3-il}metil}-3-piperidincarboxamida**



- 5 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 25** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 477.

Ejemplo 30

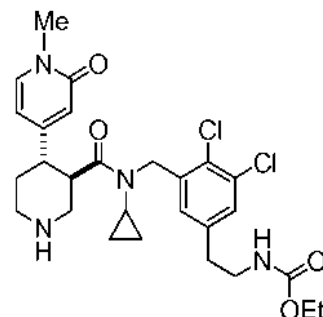
- 10 ***trans*-N-Ciclopropil-N-{[2,3-dicloro-5-(2-cianoetil)fenil]metil}-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



- 15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 26** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 487. Cl_{50} de Renina Humana (tampón): 8,4 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 17 nM.

Ejemplo 31

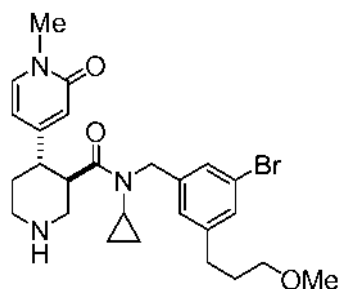
(2-{3,4-Dicloro-5-[(ciclopropil{[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinil]carbonil}amino)metil]fenil}etil)carbamato de *trans*-etilo



- 20 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 27** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+, M+H): 549.

Ejemplo 32

- 25 ***trans*-N-{[3-Bromo-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil}-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Etapa 1:
3-[[[3-Bromo-5-(3-metoxipropil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-piperidincarboxilato de *trans-terc*-butilo

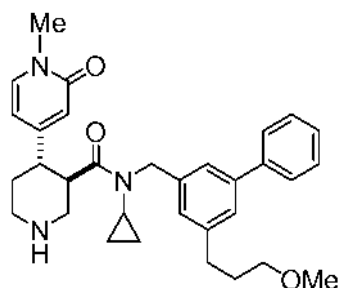
5 A una solución de ácido *trans*-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinacarboxílico (1 equiv., **Ejemplo 1, Etapa 6**) en DMF (0,1 M), base de Hunig (3 equiv.) y **Amina 28** (1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color amarillo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color rojizo-naranja. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc → NH₃ 2,0 M en MeOH:CH₂Cl₂ a 5:95 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2:
15 *trans*-*N*-[(3-Bromo-5-[3-(metiloxi)propil]fenil]metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarb oxamida

A una solución de 3-[[[3-bromo-5-(3-metoxipropil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-piperidincarboxilato de *trans-terc*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,05 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 1,1 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 93:7 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI⁺, M+H): 516.

Ejemplo 33

25 ***trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-(5-[3-(metiloxi)propil]-3-bifenilil)metil)-3-piperidincarboxamida**



Etapa 1:
30 3-[[[Ciclopropil{[5-(3-metoxipropil)bifenil-3-il]metil}amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo

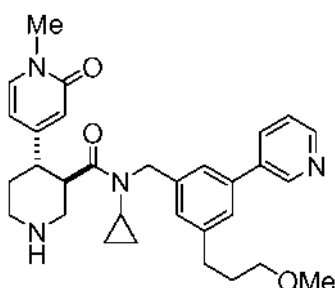
Una solución de 3-[[[3-bromo-5-(3-metoxipropil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-piperidincarboxilato de *trans-terc*-butilo (1,0 equiv., **Ejemplo 32, Etapa 1**), ácido fenilborónico (1,2 equiv.) y carbonato sódico (4,0 equiv.) en DMF (0,1 M) se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. A continuación se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,13 equiv.) y el matraz se evacuó y se volvió a cargar de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó to 90 °C durante 16 h, y a 100-110 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc a partir de agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc → NH₃ 2,0 M en MeOH:CH₂Cl₂ a 5:95 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro.

Etapa 2: *trans*-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-({5-[3-(metiloxi)propil]-3-bifenilil}metil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de 3-[(ciclopropil[5-(3-metoxipropil)bifenil-3-il]metil)amino]carbonil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *trans*-*tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,05 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 45 min. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 93:7 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 514. Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 15 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 81 nM.

Ejemplo 34

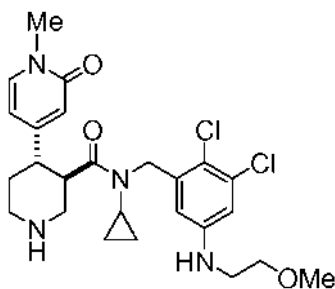
trans-*N*-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-*N*-{[3-(metiloxi)propil]-5-(3-piridinil)fenil}metil-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33 pero usando en su lugar ácido piridin-3-borónico como el material de partida en la etapa 1. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+, M+H): 515.

Ejemplo 35

trans-*N*-Ciclopropil-*N*-[(2,3-dicloro-5-{[2-(metiloxi)etil]amino}fenil)metil]amino]carbonil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Etapa 1: 3-({Ciclopropil[(2,3-dicloro-5-{[2-(metoxi)etil]amino}fenil)metil]amino}carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo

Carbonato de cesio recién preparado (1,4 equiv.), acetato de paladio (II) (0,02 equiv.) y rac-BINAP (0,03 equiv.) se combinaron en tolueno anhidro (0,08 M). El recipiente se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. Por último, se añadieron 3-[[[5-bromo-2,3-diclorofenil]metil](ciclopropil)amino]carbonil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo (1,0 equiv., **Ejemplo 27**) y 2-metoxietilamina (1,2 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 20 h. La suspensión que ahora es de color negro se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y NH₄Cl ac. sat. A continuación, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera adicionales, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 96:4 en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

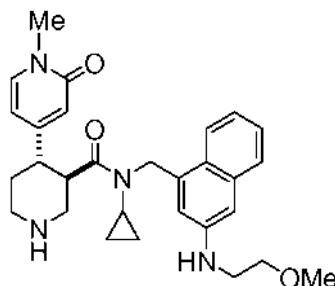
Etapa 2: *trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[(2,3-dicloro-5-{[2-(metiloxi)etil]amino}fenil)metil]amino]carbonil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de 3-({ciclopropil[(2,3-dicloro-5-{[2-(metoxi)etil]amino}fenil)metil]amino}carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en

- 5 CH2Cl2 (0,09 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO2 rellena con 95:5 (v/v) CH2Cl2: 2,0 M NH3 en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto deseado pero aún contaminado con impurezas. La purificación adicional usando HPLC-MS preparatoria (columna en fase inversa C-18, 15 ml/min, H2O: CH3CN a 95:5 (v/v) → H2O:CH3CN a 5:95 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+, M+H): 508.

Ejemplo 36

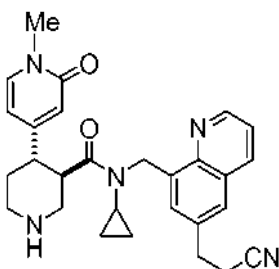
***trans*-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[(3-{[2-(metiloxi)etil]amino}-1-naftalenil)metil]-3-piperidincarboxamida**



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 29** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+, M+H): 489. Cl_{50} de Renina (tampón): 5,3 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 2,4 nM.

Ejemplo 37

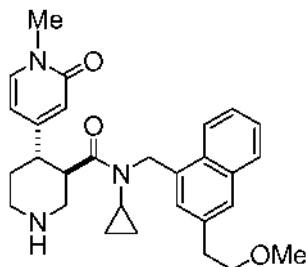
- 15 ***trans*-N-[[6-(2-cianoetil)-8-quinolinil]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



- 20 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 30** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 470.

Ejemplo 38

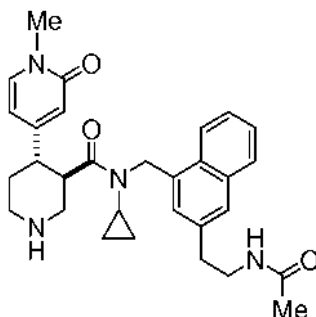
***trans*-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[(3-{2-(metiloxi)etil}-1-naftalenil)metil]-3-piperidincarboxamida**



- 25 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 31** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+, M+H): 474.

Ejemplo 39

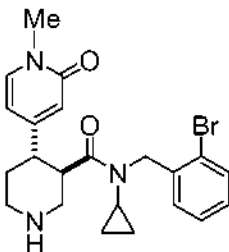
trans-N-({3-[2-(Acetilamino)etil]-1-naftalenil}metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



- 5 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 32** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+, M+H): 501.

Ejemplo 40

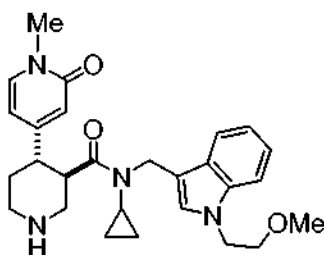
trans-N-[(2-Bromofenil)metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



- 10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 33** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+, M+H): 444.

Ejemplo 41

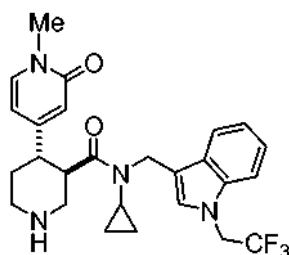
- 15 ***trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({1-[2-(metiloxi)etil]-1H-indol-3-il}metil)-3-piperidincarboxamida***



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 34** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapas 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+Na): 485.

- 20 **Ejemplo 42**

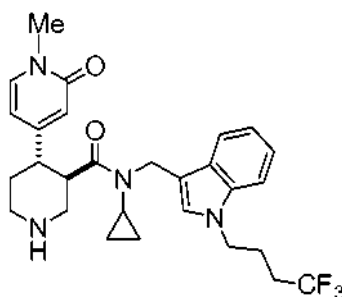
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il]metil]-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 35** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 487.

5 Ejemplo 43

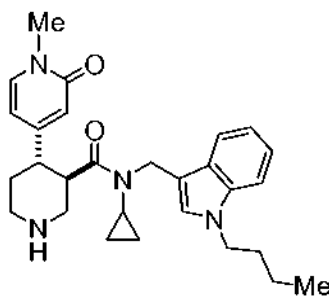
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indol-3-il]metil]-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 36** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 515.

10 Ejemplo 44

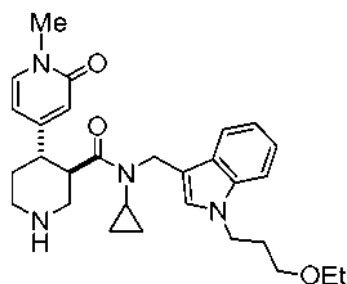
trans-N-[[1-(1-Butil-1H-indol-3-il)metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 37** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 461.

15 Ejemplo 45

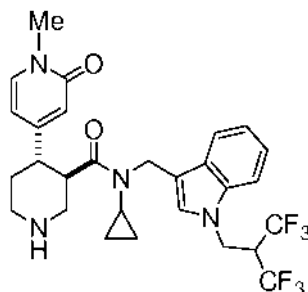
20 **trans-N-Ciclopropil-N-({1-[3-(etiloxi)propil]-1H-indol-3-il}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 38** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14, Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 491.

5 Ejemplo 46

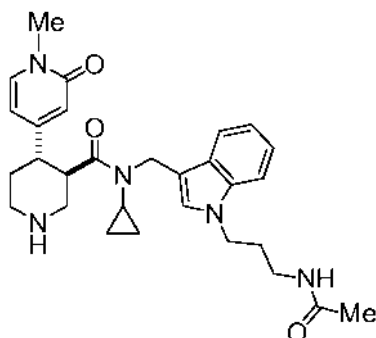
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({1-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]-1H-indol-3-il}metil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 39** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14, Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 569.

Ejemplo 47

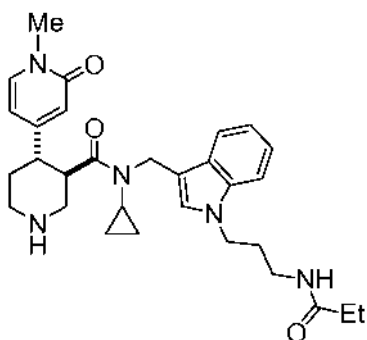
trans-N-({1-[3-(Acetilamino)propil]-1H-indol-3-il}metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 40** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14, Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 504.

Ejemplo 48

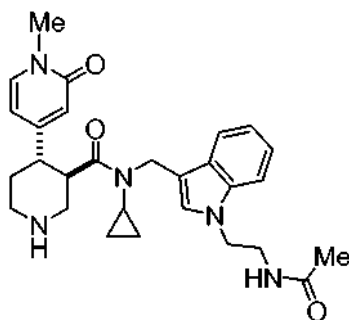
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({1-[3-(propanoilamino)propil]-1H-indol-3-il}metil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 41** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 518.

5 Ejemplo 49

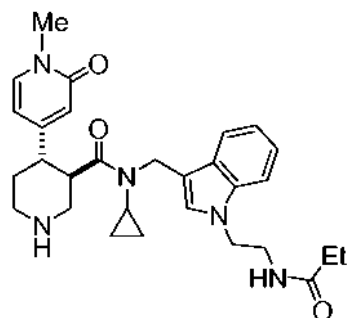
trans-N-({1-[2-(Acetilamino)etil]-1H-indol-3-il}metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 42** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 490.

Ejemplo 50

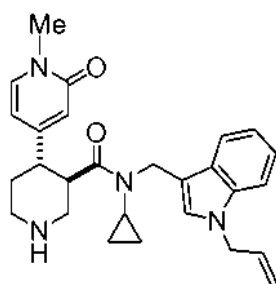
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({1-[2-(propanoilamino)etil]-1H-indol-3-il}metil)-3-piperidincarboxamida



15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 43** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 504.

Ejemplo 51

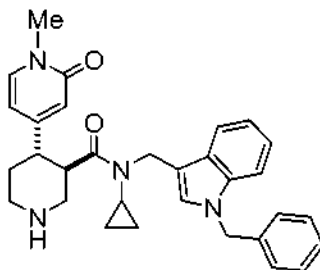
20 **trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-([1-(2-propen-1-il)-1H-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 44** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 445.

5 Ejemplo 52

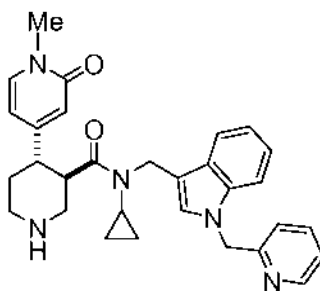
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-([1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 45** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 495.

Ejemplo 53

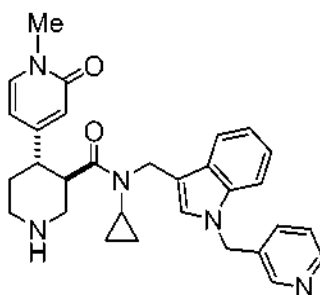
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-([1-(2-piridinilmetil)-1H-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 46** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 496.

Ejemplo 54

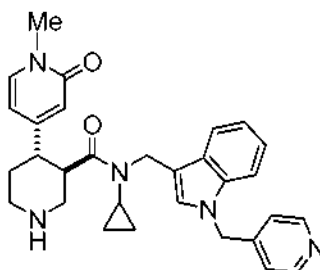
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-([1-(3-piridinilmetil)-1H-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 47** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 496.

5 Ejemplo 55

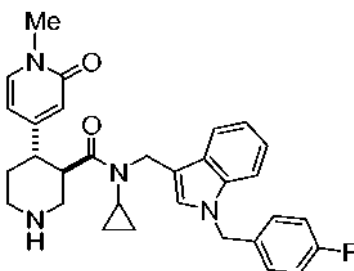
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-([1-(4-piridinilmetil)-1H-indol-3-il]metil)-3-piperidincarboxamida



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 48** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 496.

Ejemplo 56

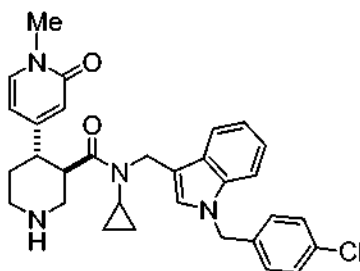
trans-N-Ciclopropil-N-([1-(4-fluorofenil)metil]-1H-indol-3-il)metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 49** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 513.

Ejemplo 57

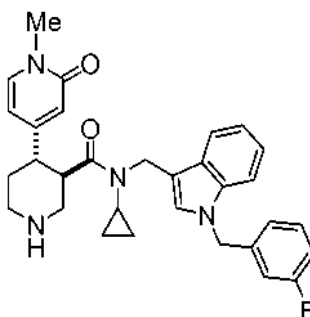
20 **trans-N-([1-(4-clorofenil)metil]-1H-indol-3-il)metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 50** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 529.

5 Ejemplo 58

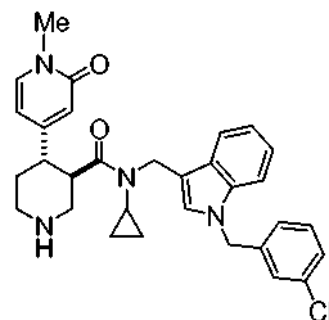
trans-N-Ciclopropil-N-({1-[(3-fluorofenil)methyl]-1H-indol-3-il}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 51** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 513.

Ejemplo 59

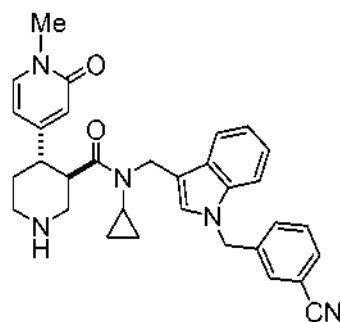
trans-N-({1-[(3-Clorofenil)methyl]-1H-indol-3-il}metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 52** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 529.

Ejemplo 60

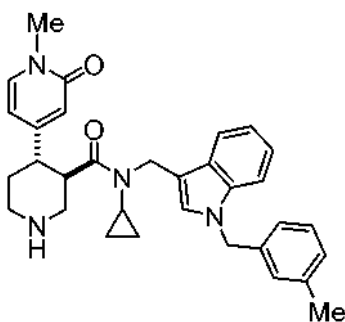
20 **trans-N-({1-[(3-Cianofenil)methyl]-1H-indol-3-il}metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 53** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapas 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 520.

5 Ejemplo 61

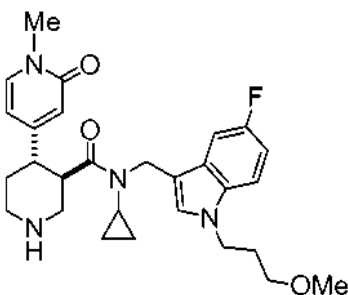
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({1-[(3-metilfenil)methyl]-1H-indol-3-il}metil)-3-piperidincaroamid



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 54** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapas 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 509.

Ejemplo 62

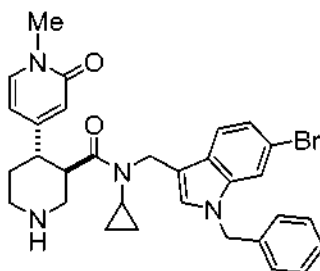
trans-N-Ciclopropil-N-({5-fluoro-1-[3-(metiloxi)propil]-1H-indol-3-il}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincaroamid



15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 55** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapas 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 495.

Ejemplo 63

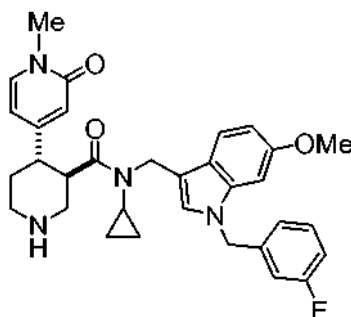
20 **trans-N-([6-Bromo-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincaroamid**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 56** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 573.

5 Ejemplo 64

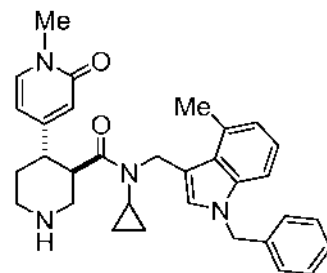
trans-N-Ciclopropil-N-[[1-[(3-fluorofenil)metil]-6-(metiloxi)-1H-indol-3-il]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 57** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 543.

Ejemplo 65

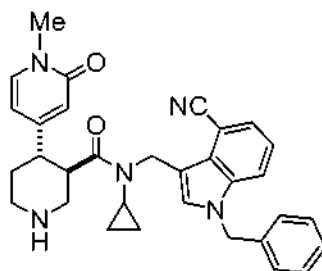
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-[[4-metil-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-3-piperidincarboxamida



15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 58** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 509.

Ejemplo 66

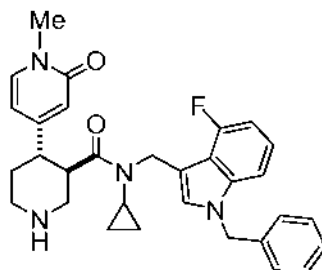
20 **trans-N-[[4-Ciano-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 59** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 520.

5 Ejemplo 67

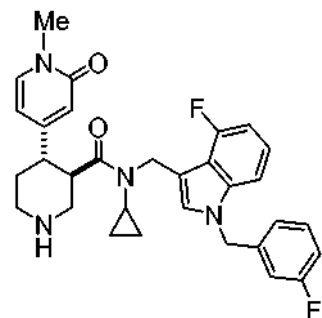
trans-N-Ciclopropil-N-([4-fluoro-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 60** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 513.

Ejemplo 68

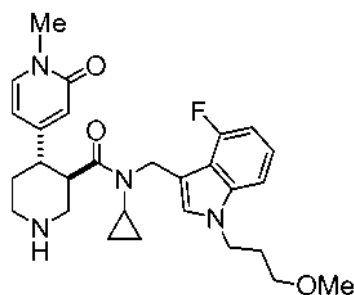
trans-N-Ciclopropil-N-([4-fluoro-1-[(3-fluorofenil)metil]-1H-indol-3-il]metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 61** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 531. Cl_{50} de Renina Humana (tampón): 0,06 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 0,6 nM.

20 Ejemplo 69

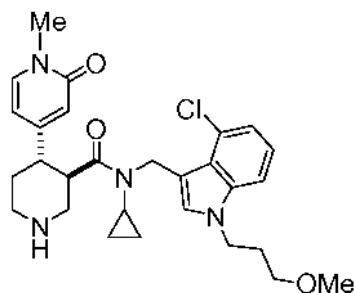
trans-N-Ciclopropil-N-([4-fluoro-1-[3-(metiloxi)propil]-1H-indol-3-il]metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 62** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14, Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 495. RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,56-0,71 (m, 1H), 0,76-0,98 (m, 3H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,88 (td, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 3,05 (da, J = 7,0 Hz, 1H), 3,09-3,19 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,43-3,58 (m, 1H), 4,00-4,21 (m, 2H), 4,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,7 (m, 2H), 6,11-6,22 (m, 1H), 6,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,93-7,04 (m, 1H), 7,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H). Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 0,3 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 0,9 nM.

Ejemplo 70

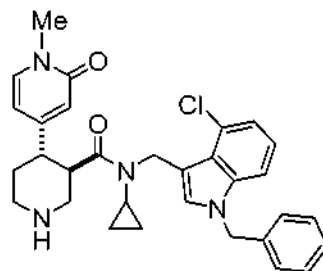
trans-N-([4-Cloro-1-[3-(metiloxi)propil]-1H-indol-3-il]metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 63** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14, Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 511.

Ejemplo 71

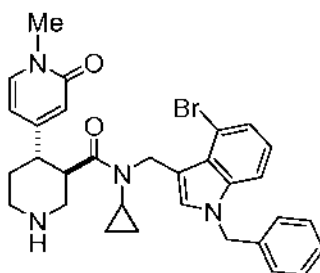
trans-N-([4-Cloro-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 64** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14, Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 529.

Ejemplo 72

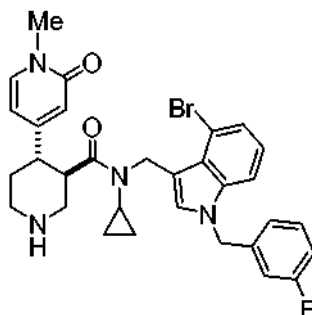
trans-N-([4-Bromo-1-(fenilmetil)-1H-indol-3-il]metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 65** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 575.

5 Ejemplo 73

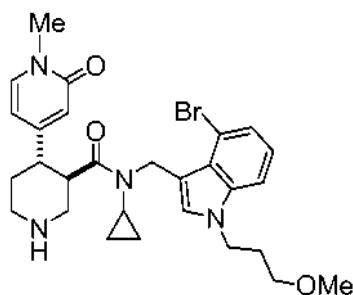
trans-N-({4-Bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-1H-indol-3-il}metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 66** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 591,3. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 0,60-0,66 (m, 1H), 0,89-0,94 (m, 3H), 1,56 (dd, J = 13,3, 10,6 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,58 (dt, J = 12,4, 2,2 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,83-2,94 (m, 2H), 3,04 (da, J = 6,1 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,3 (dd, J = 6,7, 4,0 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,87 (c, J = 10,1 Hz, 2H), 5,35 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 6,16-6,23 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,54 (d, J = 6,9 Hz, 1H). Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): < 0,06 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 0,5 nM.

Ejemplo 74

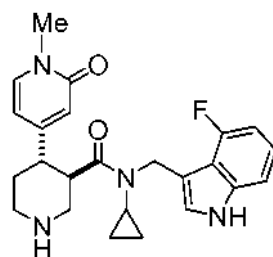
trans-N-({Bromo-1-[3-(metiloxi)propil]-1H-indol-3-il}metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 67** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 557.

Ejemplo 75

trans-N-Ciclopropil-N-[(4-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Etapa 1: 3-((Ciclopropil[(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)metil]amino)-carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo

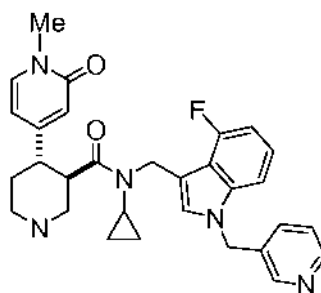
A una solución de ácido *trans*-1-[[1,1-dimetiletiloxi]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxílico (1 equiv., **Ejemplo 1, Etapa 6**) en DMF (0,1 M), base de Hunig (3 equiv.) y **Amina 68** (1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color amarillo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, agua y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color negro. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 90:10 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2:
trans-*N*-Ciclopropil-*N*-[(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de *trans*-1,1-dimetiletil-3-((ciclopropil[(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)metil]amino)carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,05 M) se añadió bromuro de cinc (II) (10 equiv.). La suspensión resultante se soncó durante 15 min y se agitó a TA durante 13 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc y NaOH ac. 1 N, y a continuación se soncó durante 15 min. La fase acuosa separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:2,0 M NH₃ a 90:10 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ESI+, M+H): 423. RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,79 (*m*, 1H), 0,87-0,99 (*m*, 2H), 0,99-1,11 (*m*, 1H), 1,65-1,75 (*m*, 1H), 1,78 (*m*, 1H), 2,53 (*m*, 1H), 2,72-2,82 (*m*, 2H), 2,89-3,00 (*m*, 1H), 3,14-3,26 (*m*, 2H), 3,34 (*s*, 3H), 3,51-3,67 (*m*, 1H), 4,43 (*d*, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,96 (*d*, *J* = 14,7 Hz, 1H), 6,18 (*m*, 1H), 6,39 (*s*, 1H), 6,66 (*m*, 1H), 6,88 (*s*, 1H), 6,99-7,06 (*m*, 1H), 7,14-7,18 (*m*, 2H). Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 12,7 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 8,4 nM.

Ejemplo 76

***trans*-*N*-Ciclopropil-*N*-[[4-fluoro-1-(3-piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Etapa 1: 3-((Ciclopropil[(4-fluoro-1-(3-piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il)metil]amino)carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo

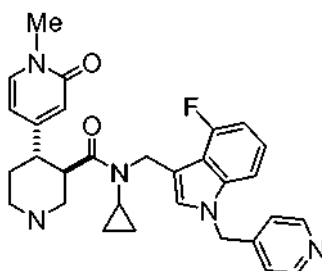
A una solución de 3-((ciclopropil[(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)metil]amino)carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo (1 equiv., **Ejemplo 75, Etapa 1**) en DMF (0,1 M) se añadió secuencialmente KHMDS a 0 °C (solución en tolueno al 15 % en p/v, 1,1 equiv.) y cloruro de 3-picolilo (1,3 equiv.). A continuación, se permitió que la solución resultante se calentara lentamente a TA durante 16 h. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C antes de su disolución con EtOAc y a continuación se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ ac. sat.. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 90:10 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 2:
trans-*N*-Ciclopropil-*N*-{[4-fluoro-1-(3-piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de 3-[(ciclopropil{[4-fluoro-1-(3-piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}amino)carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans*-1,1-dimetiletilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,05 M) se añadió bromuro de cinc (II) (10 equiv.). La suspensión resultante se sonicó durante 15 min y se agitó a TA durante 13 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc y NaOH ac. 1 N, y a continuación se sonicó durante 15 min. La fase acuosa separó y se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2,0 M a 90:10 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ESI+, M+H): 514.

Ejemplo 77

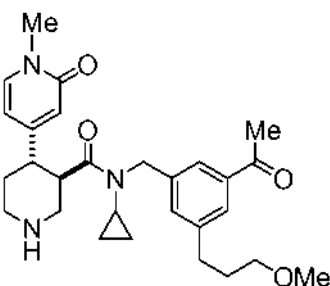
trans-*N*-Ciclopropil-*N*-{[4-fluoro-1-(4-piridinilmetil)-1*H*-indol-3-il]metil}-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 76**, pero usando en su lugar cloruro de 4-picolilo como el reactivo de alquilación en la **Etapa 1**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 514. Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 0,2 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 0,5 nM.

Ejemplo 78

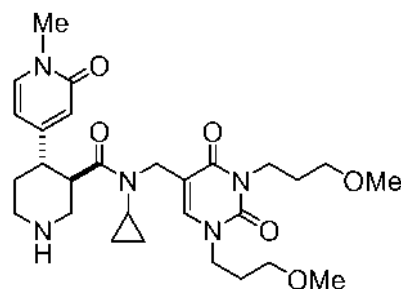
trans-*N*-({3-Acetil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 69** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 480.

Ejemplo 79

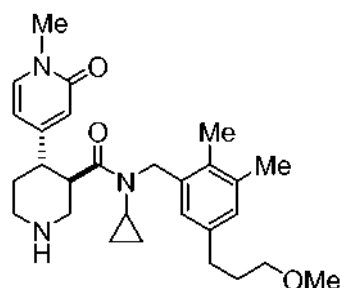
trans-*N*-({1,3-Bis[3-(metiloxi)propil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 70** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 544. Cl_{50} de Renina Humana (tampón): 58 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 75 nM.

5 Ejemplo 80

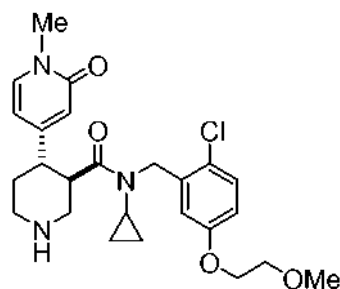
trans-N-Ciclopropil-N-({2,3-dimetil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 71** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 466.

Ejemplo 81

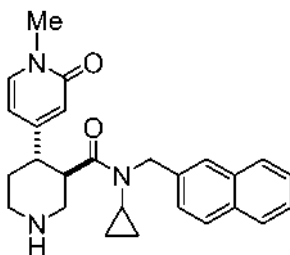
trans-N-[(2-Cloro-5-{[2-(metiloxi)etil]oxi}fenil)metil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 72** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 474.

Ejemplo 82

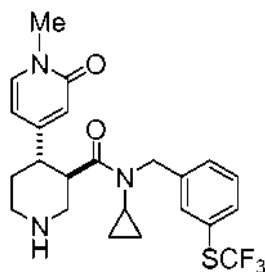
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-(2-naftalenilmetil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 73** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 416.

5 Ejemplo 83

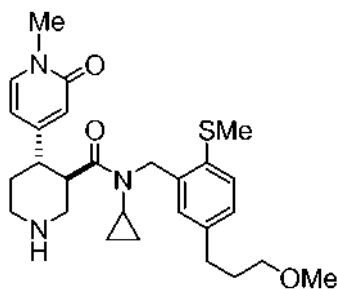
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-({3-[(trifluorometil)tio]fenil}metil)-3-piperidincarboxamida



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 74** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 466.

Ejemplo 84

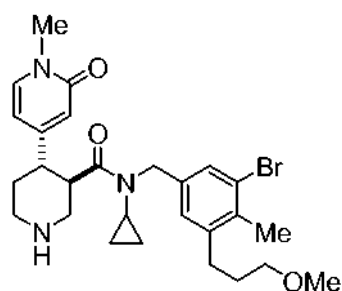
trans-N-Ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-N-([5-[3-(metiloxi)propil]-2-(metiltio)fenil]metil)-3-piperidincarboxamida



15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 75** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 484. Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 4,7 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 12,3 nM.

Ejemplo 85

20 **trans-N-({3-Bromo-4-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**

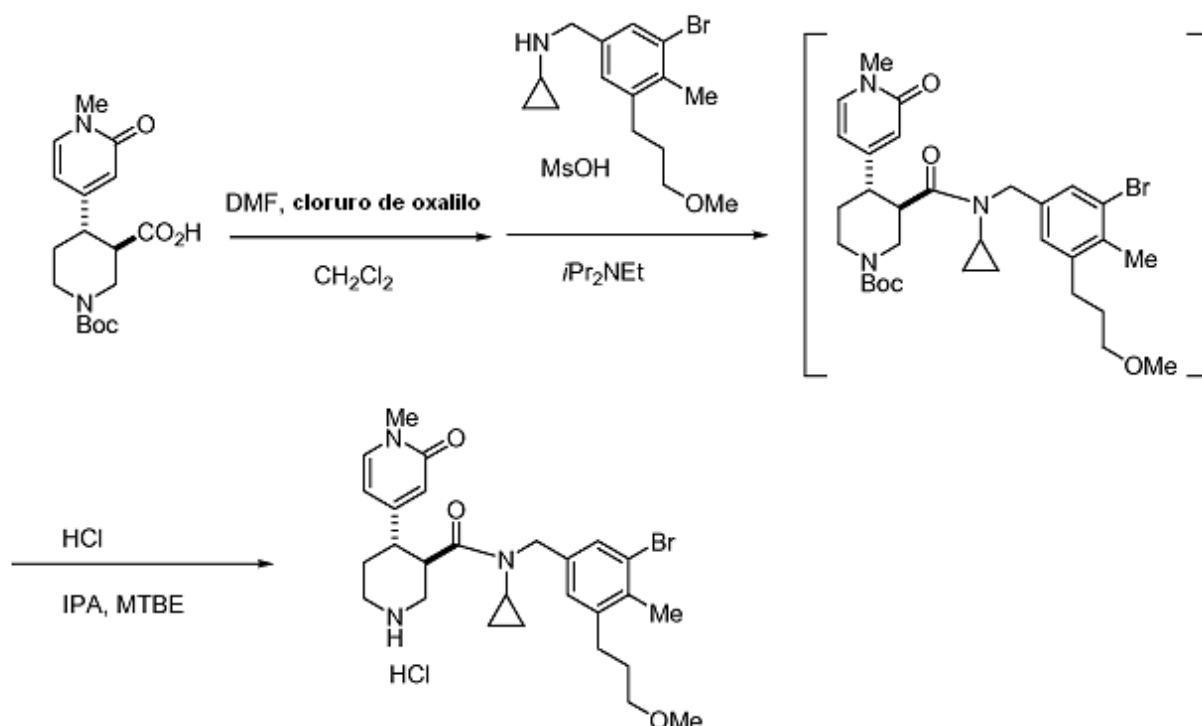


Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 76** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 530. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,65-0,72 (*m*, 1H), 0,76-0,82 (*m*, 1H), 0,89-1,00 (*m*, 2H), 1,66-1,90 (*m*, 5H), 2,33 (*s*, 3H), 2,41-2,47 (*s*, 1H), 2,69 (*t*, 2H), 2,78-2,91 (*m*, 2H), 2,98-3,05 (*m*, 1H), 3,21-3,27 (*m*, 2H), 3,35-3,41 (*m*, 5H), 3,45-3,54 (*m*, 4H), 4,20 (*d*, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,54 (*d*, *J* = 14,5 Hz, 1H), 6,05-6,09 (*m*, 1H), 6,41 (*s*, 1H), 6,88 (*s*, 1H), 7,08 (*s*, 1H), 7,12 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H). Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 0,9 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 1,3 nM.

Clorhidrato de *trans*-N-({3-bromo-4-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución (0,07 M) en acetonitrilo del compuesto mencionado anteriormente (1 equiv.) se añadió HCl (solución de dioxano 4 M, 10 equiv.) gota a gota. Se permitió que la mezcla reposara a TA durante 40 min durante cuyos cristales precipitaron la solución. A continuación, esto se diluyó con *tert*-butil dimetil éter hasta que no se podía distinguir precipitación adicional del producto. A continuación, la suspensión resultante se calentó suavemente y se sonicó antes de permitir que envejeciera a TA durante 18 h. El compuesto del título obtenido de este modo se pudo aislar mediante filtración en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Procedimiento alternativo:



El éster de 1-*tert*-butilo del ácido (3*S*,4*S*)-1'-metil-2'-oxo-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2*H*-[4,4']bipiridinil-1,3-dicarboxílico (ácido carboxílico 1; 1,0 equiv.) se disolvió en diclorometano (10 volúmenes). Se cargó DMF (0,2 equiv.) y la solución se enfrió a -15 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (0,95 equiv.) durante 2,5 h. Se disolvió mesilato de *N*-[3-bromo-5-(3-metoxipropil)-4-metilbencil]ciclopropanamina (amina 76; 0,90 equiv.) en diclorometano (2 volúmenes) y a continuación se añadió *i*-Pr₂NEt (3,3 equiv.) durante 1 h a ~ -15 °C. La reacción se inactivó con agua (10 volúmenes) y las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de HCl. La fase orgánica se concentró hasta -5,7 volúmenes. Se añadió 2-propanol (0,57 volúmenes) seguido por HCl conc. (6,0 equiv.). La mezcla de reacción se envejeció durante 75 min a 35 °C y a

continuación se añadió agua (5,7 volúmenes). Las fases se separaron y a la fase acuosa se le añadió diclorometano (11,4 volúmenes). Se añadió hidróxido sódico (6,7 equiv.) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (5,7 volúmenes) y se concentró hasta ~5 volúmenes. Se añadieron 8 volúmenes de 2-propanol) y el diclorometano restante se retiró por destilación. A continuación se añadió HCl conc. (0,2 equiv., 37 %) en 0,11 volúmenes de IPA) y el lote se envejeció durante 30 min. Se añadió HCl c. (0,9 equiv., 37 %) adicional en IPA (0,5 volúmenes) durante 1 h. Se añadió MTBE (5,4 volúmenes) y el lote se envejeció durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y los sólidos lavaron con MTBE para dar clorhidrato de (3*S*,4*R*)-*N*-({3-bromo-4-metil-5-[3-(metil-oxi)propil]fenil}metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ 9,45 (s a, 2H), 7,57 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 6,9, 1,7, 1H), 4,58 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,12 (td, J = 11,5, 3,5, 1H), 4,05 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,30 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,07-2,97 (om, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,04 (dc, J = 13,0, 3,8 Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,98 (m, 1H), 0,91-0,82 (om, 2H), 0,61 (m, 1H). HRMS (ES, M+H) Calculado 530,2018. Encontrado 530,2008.

15 Difracción de rayos X con el Procedimiento de Polvo:

Los estudios de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo se usan ampliamente para caracterizar estructuras moleculares, cristalinidad, y polimorfismo. Los patrones de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo se generaron en un Sistema de Difracción de rayos X Analytical X'Pert PRO de Philips con consola PW3040/60. Como la fuente se usó radiación K-Alfa con tubo de rayos X de Cu LEF cerámico PW3373/00. La Figura 5 ilustra un patrón de y de rayos X característico de la Forma cristalina I, clorhidrato de (3*S*,4*R*)-*N*-({3-bromo-4-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil}metil)-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida. La Forma I presenta reflexiones características que corresponden a espaciados d enumerados en la siguiente Tabla 9:

Tabla 9

espaciado d [Å]	Altura [recuentos]
10,59	945,75
7,04	1736,99
4,24	1588,22
4,22	1312,59
3,88	3855,93
3,58	1166,01
3,51	1569,66
3,31	860,32
3,08	1148,31

25 RMN del Estado Sólido:

Además de los patrones de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo que se han descrito anteriormente, la Forma I cristalina se caracteriza adicionalmente mediante sus espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) con carbono-13 en estado sólido. El espectro de carbono-13 se registró usando una sonda HX CPMAS de 4 mm de Bruker. Los espectros de carbono-13 se recogieron usando polarización cruzada de amplitud variable de protón/carbono-13 (VACP) con un tiempo de contacto de 5 ms, y un retraso del pulso de 10 s, a la vez la muestra que se gira con ángulo mágico (MAS) a 10 kHz. Una línea ensanchada de 10 Hz se aplicó a los espectros de carbono-13 antes de la Transformación de Fourier. Los desplazamientos químicos se informan en la escala TMS usando el carbono del carbonilo de la glicina (176,03 ppm) como una referencia secundaria. La Figura 2 ilustra un espectro de RMN de CPMAS de carbono-13 en estado sólido para la Forma I cristalina. La Forma I presenta picos característicos que corresponden a los desplazamientos químicos que se enumeran en la siguiente Tabla 10:

Tabla 10

Pico (ppm)	Intensidad Relativa
120,1	100
31,2	76
17,1	73
43,5	71

(continuación)

Pico (ppm)	Intensidad Relativa
41,6	71
29,4	68
58,5	67
71,4	66
28,7	64
42,5	64
138,3	60
143,6	58

Calorimetría de Barrido Diferencial:

- Los datos de DSC se adquieren usando DSC 2910 de TA Instruments o equivalente. Se pesan entre 2 mg y 6 mg de muestra en un recipiente y se cubre. A continuación, este recipiente se engarza y se coloca en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Un recipiente vacío se coloca en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cierra y se pasa un flujo de nitrógeno a través de la celda. Del programa de calentamiento se ajusta para calentar la muestra a una tasa de calentamiento de 10 °C/min hasta a temperatura de aproximadamente 250 °C. El programa de calentamiento se inicia. Cuando la realización está completa, los datos analizan usando del programa de análisis de DSC contenido en el software del sistema. Los sucesos térmicos se integran entre los puntos de temperatura de la medida inicial que están por encima y por debajo del intervalo de temperatura sobre el que se observa el suceso térmico. Los datos informados son la temperatura de inicio, temperatura máxima y entalpía. La Figura 4 ilustra una curva de calorimetría de barrido diferencial para la Forma I cristalina.

Análisis Termogravimétrico:

- Los datos del TG se adquieren usando un modelo TGA 7 de Perkin Elmer. Los experimentos se realizaron en un flujo de nitrógeno y usando una tasa de calentamiento de 10 °C/min hasta una temperatura máxima de aproximadamente 250 °C. Después de tarar automáticamente la balanza, se añaden de 5 mg a 20 mg de muestra al recipiente de platino, la temperatura del horno se eleva, y el programa de calentamiento comienza. Los datos de peso/temperatura se recogen automáticamente con el instrumento. Los análisis de los resultados se realizan seleccionando la función Delta Y dentro del software del instrumento y eligiendo las temperaturas entre las que se va a calcular la pérdida de peso. Las pérdidas de peso se indican hasta el inicio de la descomposición/evaporación. La Figura 3 ilustra una curva de análisis termogravimétrico para la Forma I cristalina.

Pureza

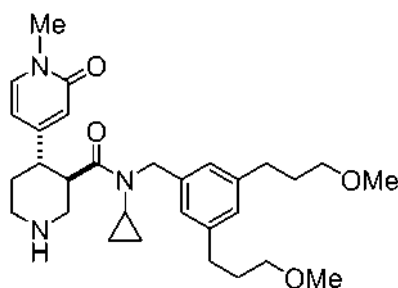
La pureza se puede mejorar, si se desea, mediante suspensión en isopropanol.

Materiales	PM	Equiv.	Moles	Cantidad
sal de HCl	566,96	1,0	16,74	9,491 kg
IPA (d = 0,786)				178 kg

- La sal de HCl (9,491 kg) se suspendió en isopropanol (149 kg, 190 l). LA suspensión se calentó a 68 °C durante 2 horas y a continuación se enfrió a 20 °C durante 1 hora, a continuación se filtró, lavando con isopropanol (38 l, 29 kg). El sólido se secó al vacío a 40 °C con arrastre con N₂ para dar el producto (8,203 kg) con un rendimiento de un 86 %.

Ejemplo 86

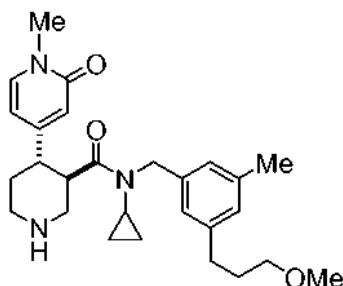
- trans-N-[3,5-Bis(3-metoxipropil)bencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida***



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la Amina 77 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 510.

5 Ejemplo 87

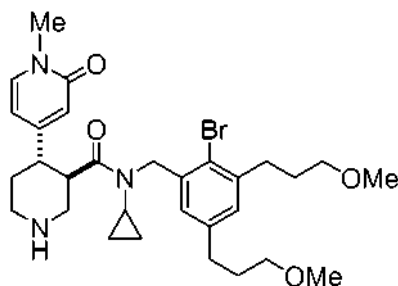
trans-N-Ciclopropil-N-[3-(3-metoxipropil)-5-metilbencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la Amina 78 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 452.

Ejemplo 88

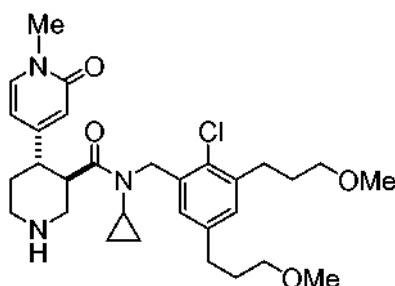
trans-N-[2-Bromo-3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



15 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la Amina 79 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 589.

Ejemplo 89

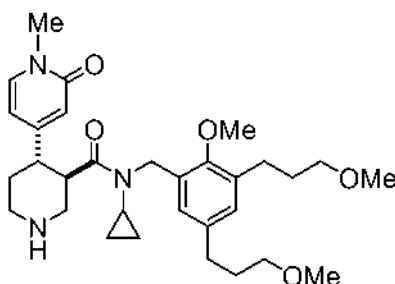
20 **trans-N-[2-Cloro-3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 80** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 544. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,62-0,68 (*m*, 1H), 0,74-0,79 (*m*, 1H), 0,82-0,90 (*m*, 2H), 1,63-1,93 (*m*, 8H), 2,46-2,55 (*m*, 2H), 2,55-2,61 (*m a*, 1H), 2,72-2,89 (*m*, 4H), 3,05 (*dt*, $J = 10,1, 5,5$ Hz, 1H), 3,22 (*m a*, 1H), 3,32-3,37 (*m*, 9H), 3,38 (*t*, $d = 7,2$ Hz, 1H), 3,50-3,58 (*m*, 4H), 4,23 (*d*, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,70 (*d*, $J = 13,5$ Hz, 1H), 6,12 (*d*, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,47 (*s*, 1H), 6,52 (*s*, 1H), 6,92 (*s*, 1H), 7,18 (*d*, $J = 7,0$ Hz, 1H). Cl_{50} de Renina Humana (tampón): 0,2 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 0,5 nM.

Ejemplo 90

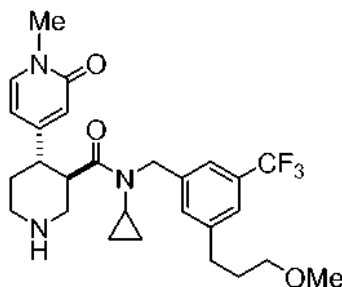
trans-N-Ciclopropil-N-[2-metoxi-3,5-bis(3-metoxipropil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 81** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 540.

Ejemplo 91

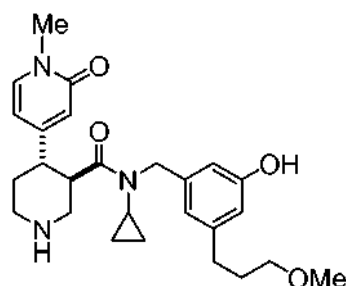
trans-N-Ciclopropil-N-[3-(3-metoxipropil)-5-(trifluorometil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 82** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 506.

Ejemplo 92

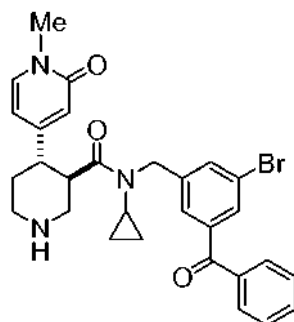
trans-N-Ciclopropil-N-[3-hidroxi-5-(3-metoxipropil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 83** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 454.

5 Ejemplo 93

trans-N-(3-Benzoyl-5-bromobenzyl)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



10 Etapa 1:
3-[[[(3-Bromo-5-yodobencil)(ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-piperidincarboxilato de *trans-terc*-butilo

15 A una solución de ácido *trans*-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxílico (1 equiv., **Ejemplo 1, Etapa 6**) en DMF (0,1 M), base de Hunig (3 equiv.) y **Amina 84** (1 equiv.) se añadió en porciones hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,2 equiv.). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La solución que ahora es de color amarillo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N y salmuera. A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color rojizo-naranja. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 97:3 (v/v) CH₂Cl₂:2,0 M NH₃ en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

20 Etapa 2:
3-[[[(3-Benzoyl-5-bromobencil)(ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo

25 A una solución de 1,5-bis(bromomagnesio)pentano (1,0 equiv.) en THF (0,05 M) a -78 °C se añadió una solución de CuCN·2LiCl preparada a partir de CuCN (1,0 equiv.) y LiCl (2,0 equiv.) en THF (0,9 M con respecto a CuCN). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Una solución de 3-[[[(3-bromo-5-yodobencil)(ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-piperidincarboxilato *trans-terc*-butilo (1,0 equiv.) de la etapa anterior en THF (0,2 M) se añadió a continuación y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 1 h. Por último, se añadió cloruro de benzoilo (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua y posteriormente se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH:CH₂Cl₂ de 2:98 (v/v) → 15:85 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.

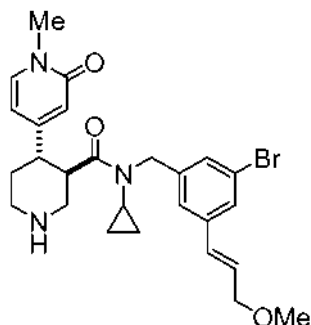
30 Etapa 3:
35 **trans-N-(3-Benzoyl-5-bromobenzyl)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**

A una solución de 3-[[[(3-benzoyl-5-bromobencil)(ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,1 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M,

30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 45 min. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 93:7 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título. MS (ESI+, M+H): 548.

Ejemplo 94

- 5 ***trans-N*-{3-Bromo-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]bencil}-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Etapa 1:
3-[[{3-Bromo-5-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}(ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo

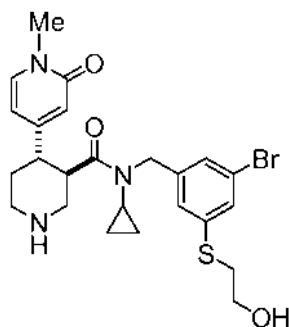
Una mezcla de 3-[[{3-bromo-5-yodobencil}(ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-piperidincarboxilato de *trans-terc*-butilo (1,0 equiv., **Ejemplo 93**, **Etapa 1**), 2-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,2 equiv.), carbonato sódico (4,5 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (0,1 equiv.) en dioxano (0,1 M) se evacuó repetidamente y se volvió a cargar con nitrógeno. La mezcla se agitó a TA en la oscuridad durante 2 h. La suspensión que ahora es de color negro se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc → a 4:96 (v/v) NH₃ 2 M en MeOH:EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja claro.

Etapa 2:
trans-N-{3-Bromo-5-[(1*E*)-3-metoxi-1-propen-1-il]bencil}-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de 3-[[{3-bromo-5-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}(ciclopropil)amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,1 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 45 min. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 93:7 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título. MS (ESI+, M+H): 516.

Ejemplo 95

***trans-N*-{3-Bromo-5-[(2-hidroxietil)tio]bencil}-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Etapa 1:
3-[[{3-Bromo-5-[(2-hidroxietil)tio]bencil}(ciclopropil)-amino]carbonil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-

carboxilato de *trans-terc*-butilo

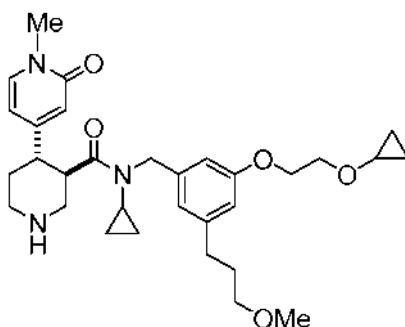
A una solución de 3-[[3-bromo-5-yodobencil](ciclopropil)-amino]carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-piperidincarboxilato de *trans-terc*-butilo (1,0 equiv., **Ejemplo 93, Etapa 1**) en DMF (0,3 M) se añadió cobre bronce (1,1 equiv.) y 2,2'-ditiodietanol (0,6 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h, se enfrió y se diluyó con EtOAc. La suspensión resultante se agitó a TA durante 20 min, se filtró a través de Celite y las sustancias insolubles se aclararon adicionalmente con EtOAc. El filtrado obtenido de este modo se lavó secuencialmente con una mezcla a 3:1 (v/v) de NH₄OH conc.:NH₄Cl ac. sat, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc → NH₃ 2 M en MeOH:EtOAc a 4:96 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapas
trans-N-[3-Bromo-5-[(2-hidroxietil)tio]bencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de 3-[[3-bromo-5-[(2-hidroxietil)tio]bencil] (ciclopropil)amino]carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,1 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 45 min. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 90:10 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título. MS (ESI+, M+H): 520.

Ejemplo 96

***trans-N*-Ciclopropil-*N*-[3-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]-5-(3-metoxipropil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Etapas
3-([Ciclopropil[3-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]-5-(3-metoxipropil)bencil]amino]carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans-terc*-butilo

A una solución de 3-([ciclopropil[3-hidroxi-5-(3-metoxipropil)bencil]amino] carbonil)-4-(1- metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans-terc*-butilo (1,0 equiv., **Ejemplo 92**) en DMF (0,1 M) se añadió carbonato de cesio (2 equiv.), yoduro sódico (0,05 equiv.) y (2-cloroetoxi)ciclopropano (3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 22 h. Después de enfriar a TA, la reacción se inactivó con cloruro amónico ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto obtenido de este modo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH a 95:5 (v/v)) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

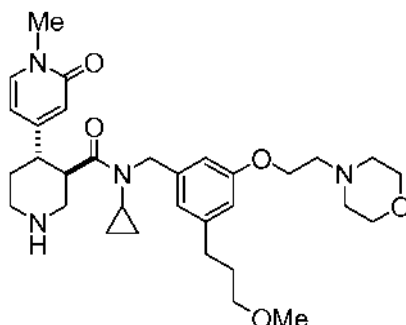
Etapas
***trans-N*-Ciclopropil-*N*-[3-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]-5-(3-metoxipropil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**

A una solución de 3-([ciclopropil[3-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]-5-(3-metoxipropil)bencil]amino]carbonil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *trans-terc*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,1 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 93:7 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título. MS (ESI+, M+H): 538.

Ejemplo 97

***trans-N*-Ciclopropil-*N*-[3-(3-metoxipropil)-5-[2-(4-morfolinil)etoxi]bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-**

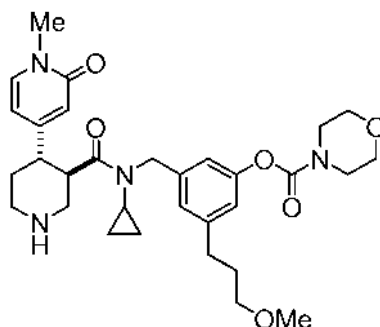
piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 96**, pero usando en su lugar 4-(2-cloroetil)morfolina como el reactivo de alquilación en la **Etapa 1**. MS (ESI+, M+H): 567.

5 Ejemplo 98

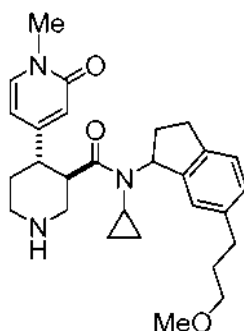
4-Morfolincarboxilato de *trans*-3-[(ciclopropil[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidinil]carbonil]amino)metil]-5-(3-metoxi-propil)fenilo



Se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 96**, pero usando en su lugar cloruro de morfolina-4-carbonilo como el reactivo de alquilación, trietilamina como la base, y DMAP como el catalizador en la **Etapa 1**. MS (ESI+, M+H): 567.

Ejemplo 99

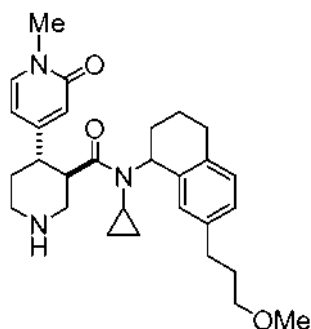
***trans*-N-Ciclopropil-N-[6-(3-metoxipropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara como una mezcla de diastereómeros de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 85** como material de partida. MS (ESI+, M+H): 464. Además, los dos diastereómeros se pueden separar en una HPLC preparatoria en fase inversa antes de la retirada del grupo protector BOC.

20 Ejemplo 100

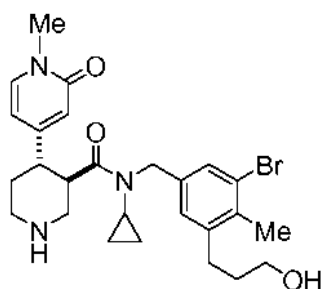
***trans*-N-Ciclopropil-N-[7-(3-metoxipropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara como una mezcla de diastereómeros de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 86** como material de partida. Además, los dos diastereómeros se pueden separar en una HPLC preparatoria en fase inversa antes de la retirada del grupo protector BOC. *Diastereómero A*: MS (ESI+, M+H): 478. Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 0,3 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 1,2 nM. *Diastereómero B*: MS (ESI+, M+H): 478. Cl₅₀ de Renina Humana (tampón): 3,6 nM. Cl₅₀ de Renina Humana (plasma): 16,2 nM.

Ejemplo 101

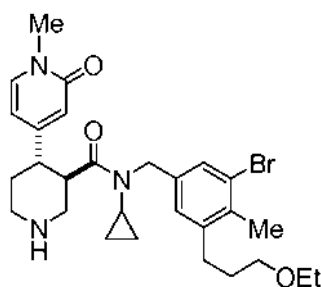
trans-N-[3-Bromo-5-(3-hidroxipropil)-4-metilbencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 87** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+Na): 538.

Ejemplo 102

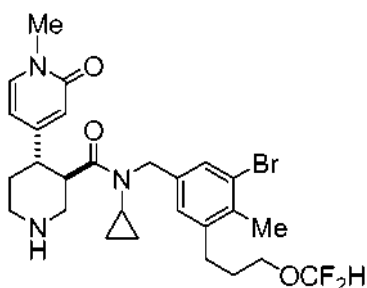
trans-N-[3-Bromo-5-(3-etoxipropil)-4-metilbencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 88** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 544.

Ejemplo 103

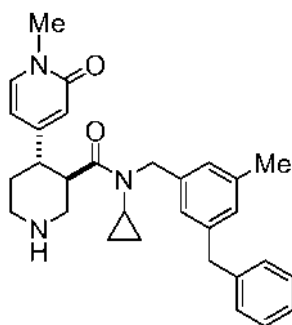
trans-N-[3-Bromo-5-[3-(difluorometoxi)propil]-4-metilbencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 89** como material de partida y desprotección de BOC estimulada por bromuro de cinc (II) tal como en el **Ejemplo 14**, **Etapa 8**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 566. Cl_{50} de Renina Humana (tampón): 0,3 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 1,4 nM.

Ejemplo 104

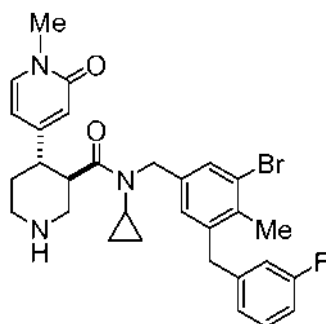
trans-N-(3-Bencil-5-metilbencil)-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 90** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 470. Cl_{50} de Renina Humana (tampón): 7,5 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 21 nM.

Ejemplo 105

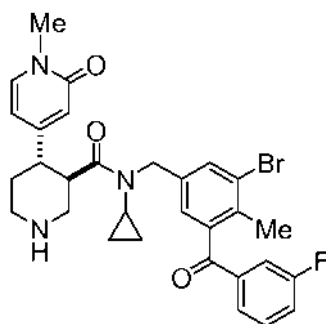
trans-N-[3-Bromo-5-(3-fluorobencil)-4-metilbencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 91** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 566.

Ejemplo 106

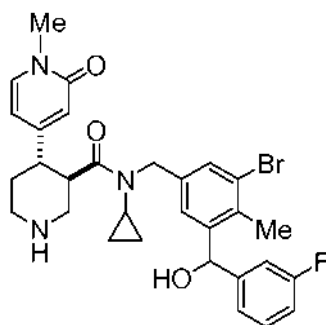
trans-N-[3-Bromo-5-(3-fluorobenzoyl)-4-metilbencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 1** pero usando en su lugar la **Amina 92** como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI+, M+H): 582.

5 Ejemplo 107

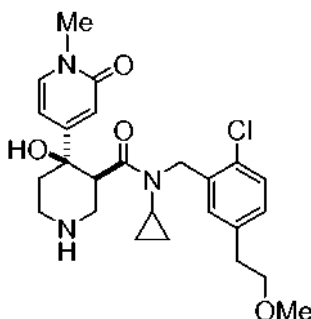
trans-N-[3-Bromo-5-[(3-fluorofenil)(hidroxil)metil]-4-metilbencil]-N-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



A una solución de *trans-N*-[3-bromo-5-(3-fluorobenzoyl)-4-metilbencil]-*N*-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidin-carboxamida (1 equiv., **Ejemplo 106**) en MeOH (0,09 M) se añadió borohidruro sódico (1,4 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 15 h antes de retirar los compuestos volátiles al vacío. Al residuo resultante se le añadió cuidadosamente HCl ac. al 10 %, seguido de NaOH ac. 1 N de modo que el pH de la solución final es ~ 10. Después de extracción con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación adicional mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 93:7 (v/v) en MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. MS (ESI+, M+H): 584.

Ejemplo 108 (Ejemplo de Referencia)

trans-N-[2-Cloro-5-(2-metoxietil)bencil]-N-ciclopropil-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Etapas 1: 3-[[[2-Cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-oxo-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo

4-Oxo-1,3-piperidindicarboxilato de 1-*tert*-butil 3-etilo (1 equiv.), **Amina 4** (1 equiv.) y DMAP (0,2 equiv.) se calentaron a 140 °C durante 5 h. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex: EtOAc de 95:5 → 3:7 (v/v)), seguido de desplazamiento en Hex: Et₂O a 9:1 (v/v) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: *trans*-4-[2-(Benciloxi)-4-piridinil]-3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo

A una solución de **Areno 4** en THF (0,05 M) se añadió *n*-butil litio a -78 °C (solución 2,5 M en hexanos, 2,1 equiv.). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió bromuro de magnesio sólido (2,5 equiv.) en una porción rápida y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a continuación a 0 °C durante 30 min y se añadió 3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-oxo-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en forma de una solución de THF. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a TA durante 30 min. A continuación, la reacción se inactivó con la adición de NH₄Cl ac. sat y éter. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetona: tolueno de 96:4 → 93:7 (v/v)) proporcionó el compuesto del título.

Etapa 3: *trans*-3-[[[2-Cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-hidroxi-4-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo

A una solución de *trans*-4-[2-(benciloxi)-4-piridinil]-3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en EtOAc (0,08 M) se añadió paladio (10 % en p/p sobre carbono, 0,5 equiv.) y ácido acético (1,1 equiv.). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 4 h. La reacción se inactivó con diclorometano y las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración a través de un lecho de Celite. La concentración del filtrado obtenido de este modo proporcionó el compuesto del título.

Etapa 4: *trans*-3-[[[2-Cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo

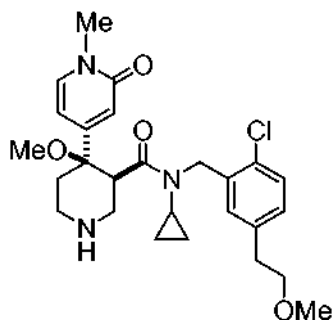
A una solución de *trans*-3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-hidroxi-4-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en metanol (0,1 M) se añadió NaOH a 0 °C (solución ac. 2 N, 3 equiv.) y sulfato de dimetilo (3 equiv.). A continuación, la mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂: MeOH a 96:3 (v/v)) proporcionó el compuesto del título.

Etapa 5: *trans*-*N*-[2-Cloro-5-(2-metoxietil)bencil]-*N*-ciclopropil-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de *trans*-3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ (0,05 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO₂ rellena con CH₂Cl₂: NH₃ 2,0 M a 94:6 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título. MS (ESI+, M+H): 474.

Ejemplo 109 (Ejemplo de Referencia)

trans-*N*-[2-Cloro-5-(2-metoxietil)bencil]-*N*-ciclopropil-4-metoxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida



Etapa 1: *trans*-4-[2-(Benciloxi)-4-piridinil]-3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-metoxi-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo

A una solución de *trans*-4-[2-(benciloxi)-4-piridinil]-3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo (1 equiv., **Ejemplo 108**, **Etapa 2**) en DMF (0,18 M) se

añadió hidruro sódico (1,2 equiv.) e yodometano (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min antes de su dilución con éter y agua. La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO_2 , Hex: EtOAc a 3:2 (v/v) $\rightarrow$ EtOAc) proporcionó el compuesto del título.

- 5 Etapa 2: *trans*-3-[[[2-Cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-metoxi-4-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo

A una solución de *trans*-4-[2-(benciloxi-4-piridinil)-3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-metoxi-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en EtOAc (0,1 M) se añadió paladio (10 % en p/p sobre carbono, 0,5 equiv.) y ácido acético (1,1 equiv.). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 4 h. La reacción se inactivó con diclorometano y las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración a través de un lecho de Celite. La concentración del filtrado obtenido de este modo proporcionó el compuesto del título.

Etapa 3: *trans*-3-[[[2-Cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-metoxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo

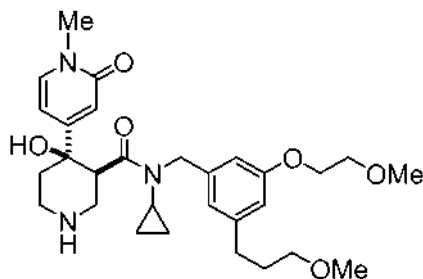
15 A una solución de *trans*-3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-metoxi-4-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en metanol (0,07 M) se añadió NaOH a 0 °C (solución ac. 2 N, 3 equiv.) y sulfato de dimetilo (4 equiv.). La mezcla resultante a continuación se agitó a TA durante 12 h. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del producto bruto obtenido de este modo mediante cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH a 96:3 (v/v)) proporcionó el compuesto del título.

Etapa 5: *trans*-N-[2-Cloro-5-(2-metoxietil)bencil]-N-ciclopropil-4-metoxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida

A una solución de *trans*-3-[[[2-cloro-5-(2-metoxietil)bencil](ciclopropil)amino]carbonil]-4-metoxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo (1 equiv.) de la etapa anterior en CH_2Cl_2 (0,05 M) se añadió HCl (solución de dioxano 4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles al vacío, el residuo resultante se cargó directamente en una columna de SiO_2 rellena con CH_2Cl_2 : NH_3 2,0 M a 94:6 (v/v) en MeOH. La elución con el mismo sistema de disolvente proporcionó el compuesto del título. MS (ESI+, M+H): 488. RMN ^1H (acetona- d_6): δ (ppm) 0,77-1,03 (*m*, 4H), 2,22-2,36 (*m*, 2H), 2,52-2,59 (*m a*, 1H), 2,74-2,85 (*m a*, 2H), 3,03 (*s*, 3H), 3,12-3,17 (*m a*, 2H), 3,28 (*s*, 3H), 3,32-3,37 (*m*, 4H), 3,49 (*s*, 3H), 3,53 (*t*, *d* = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (*s a*, 1H), 4,53 (*d*, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,75 (*d*, *J* = 13,2 Hz, 1H), 6,41 (*m*, 1H), 6,52 (*s*, 1H), 7,11-7,15 (*m*, 2H), 7,31 (*d*, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,58 (*d*, *J* = 7,0 Hz, 1H). Cl_{50} de Renina Humana (tampón): 1,3 nM. Cl_{50} de Renina Humana (plasma): 3,2 nM.

Ejemplo 110 (Ejemplo de Referencia)

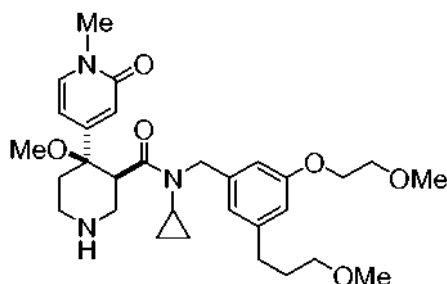
***trans*-N-Ciclopropil-4-hidroxi-N-[3-(2-metoxietoxi)-5-(3-metoxipropil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



40 Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 108** pero usando en su lugar la **Amina 11** como material de partida. MS (ESI+, M+H): 514.

Ejemplo 111 (Ejemplo de Referencia)

***trans*-N-Ciclopropil-4-metoxi-N-[3-(2-metoxietoxi)-5-(3-metoxipropil)bencil]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida**



Se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el **Ejemplo 109** pero usando en su lugar la **Amina 11** como material de partida. MS (ESI+, M+H): 528.

Ejemplo 112

5 Ensayos que Demuestran Actividad Biológica

Inhibición de renina recombinante humana

Renina recombinante humana (Proteos) en MOPS 50 mM a pH 7,4, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,002 % a una concentración final de 100 pM se incuba con inhibidores de una solución de DMSO concentrada 50 veces y 6 µM de un péptido fluorescente inactivado internamente: DNP-Lys-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-D,L-Amp (SEC ID N°: 1); Paschalidou K. y col., Biochem J., 2004, 382, 1031). Las reacciones se producen en una placa de color negro de 384 pocillos de Costar (N° 3573) a 37 °C durante 3 horas. La fluorescencia se mide en los tiempos 0 y 3 horas con un lector SpectraMax Gemini EM ajustado a una longitud de onda de excitación de 328 nm y a una longitud de onda de emisión de 388 nm. La fluorescencia del fondo en t = 0 se resta de la medida en t = 3 horas. La actividad inhibitoria de los compuestos se expresa como CI₅₀.

15 Inhibición de renina en plasma humano

El plasma humano recogido en EDTA se descongela rápidamente en agua templada y se centrifuga a 2900 g durante 15 minutos a 4 °C. El sobrenadante se recoge y se añade renina recombinante (Proteos) hasta una concentración final de 1 nM. El plasma se transfiere a una placa de 384 pocillos de color negro de Costar (N° 3573). Se añaden inhibidores de renina a partir de una solución de DMSO concentrada 17,5 veces y se incuba previamente a 37 °C durante 20 minutos. El péptido fluorescente inactivado internamente QXL520™-Lys-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Lys (5-FAM) (Anaspec) se diluye en Tris 3 M a pH 7,2, EDTA 200 mM y se añade al plasma. Las concentraciones finales son: sustrato 6 µM, Tris 342 mM, EDTA 23 mM. La placa se incuba a 37 °C durante 1 hora. La placa se lee en un lector SpectraMax Gemini EM a una longitud de onda de excitación de 490 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm en los tiempos 0 y 1 hora. La fluorescencia del fondo en t = 0 se resta de la medida en t = 1 hora. La actividad inhibitoria de los compuestos se expresa como CI₅₀.

Modelo animal *in vivo*

Las ratas doble transgénicas hembras se adquirieron en RCC Ltd, Füllingsdorf, Suiza. Todos los animales se mantuvieron en condiciones idénticas y tuvieron acceso libre a comida para rata granulada normal y agua. Inicialmente, las ratas se trataron con enalapril (1 mg/kg/día) durante 2 meses. Después de aproximadamente dos semanas después de la finalización del tratamiento con enalapril, las ratas doble transgénicas se hicieron hipertensas y alcanzaron presiones medias de sangre arterial en el intervalo de 160-170 mm de Hg.

Implantación del emisor – Las ratas se anestesiaron con una mezcla de 90 mg/kg de Ketamina-HCl (Ketavet, Parke-Davis, Berlín FRG) y 10 mg/kg de xilazina (Rompun, Bayer, Leverkusen, FRG) i.p. El emisor de presión se implantó en condiciones asépticas en la cavidad peritoneal con el catéter de detección colocado en la aorta descendente por debajo de las arterias renales que se dirigen corriente arriba. El emisor se suturó a la musculatura abdominal y la piel se cerró.

Sistema de Telemetría – Las unidades de telemetría se obtuvieron en Data Sciences (St. Paul, MN). El sensor implantado consistía en un catéter lleno de fluido (0,7 mm de diámetro, 8 cm de longitud; modelo TA11PA-C40) conectado a un transductor de presión altamente estable de calibre de tensión de baja conductancia, que medía la presión arterial absoluta con respecto a un vacío, y un emisor de radiofrecuencia. La punta del catéter se llenó con un gel viscoso que evita el reflujo de sangre y estaba revestido con una película antitrombogénica para inhibir la formación de trombos. Los implantes (longitud = 2,5 cm, diámetro = 1,2 cm) pesaban 9 g y tienen una carga de la batería habitual de 6 meses. Una plataforma receptora (RPC-1, Data Sciences) conectaba la señal de radio a una entrada digitalizada que se enviaba a un ordenador personal dedicado (Compaq, deskpro). Las presiones arteriales se calibraron usando una entrada a partir de una referencia de presión ambiental (APR-1, Data Sciences). La presión sanguínea sistólica, media y diastólica se expresó en milímetros de mercurio (mm de Hg).

Medidas hemodinámicas – Las ratas doble transgénicas con emisores de presión implantados se dosificaron mediante

sonda oral con vehículo o 10 mg/kg de la sustancia de ensayo ($n = 6$ por grupo) y la presión sanguínea arterial media se controló continuamente. El efecto de la sustancia de ensayo se expresa como una disminución máxima de la presión arterial media (MAP) en el grupo tratado frente al grupo de control.

Resultados

- 5 Los compuestos de acuerdo con la presente eran activos, presentando una $CI_{50} < 1 \mu M$ en ensayos tanto de tampón de renina como de plasma. Los datos con respecto a ciertos compuestos se proporcionan a través de todos los ejemplos mencionados anteriormente.

Ejemplo 113

10 Estudios animales que comparan la administración oral y transdérmica del compuesto de ensayo, *trans-N-((3-Bromo-4-metil-5-[3-(metiloxi)propil]fenil)metil)-M-ciclopropil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-3-piperidincarboxamida*, en ratas doble transgénicas hembra, sometidas a telemetría

15 Se desarrollaron ratas doble transgénicas hembra (ratas transgénicas para renina y angiotensina humana (véase, por ejemplo, Bohlender y col., J Am Soc Nephrol 11: 2056 (2000)). Todos los animales se mantuvieron en condiciones idénticas y tuvieron acceso libre a comida para rata granulada normal y agua. Inicialmente, las ratas se trataron con enalapril (1 mg/kg/día), comenzando a las 3 semanas después del nacimiento y durante 9 semanas. Los emisores de telemetría se implantan de 2 a 4 semanas después del final del tratamiento con enalapril. Después de aproximadamente dos semanas después de la finalización del tratamiento con enalapril, las ratas doble transgénicas son hipertensas con presiones medias de sangre arterial en el intervalo de 160-170 mm de Hg.

20 *Implantación del emisor* – Las ratas se anestesiaron usando isoflurano (mediante inhalación, 2-3 %). El emisor de presión se implantó en condiciones asépticas en la cavidad peritoneal con el catéter de detección colocado en la aorta descendente por debajo de las arterias renales que se dirigen corriente arriba. El emisor se suturó a la musculatura abdominal, la piel se cerró, y la rata se alojó individualmente en una jaula, colocadas en una almohadilla receptora de telemetría para permitir la recogida de datos de presión sanguínea durante la recuperación de la anestesia partir de ese momento. Las ratas se alojaron en jaulas igualmente durante el transcurso del registro de los datos de telemetría.

25 *Sistema de Telemetría* – Las unidades de telemetría se obtuvieron en Data Sciences International (DSI, St. Paul, MN). El sensor implantado consistía en un catéter lleno de fluido (0,7 mm de diámetro, 8 cm de longitud; modelo TA11PA-C40) conectado a un transductor de presión altamente estable de calibre de tensión de baja conductancia, que mide la presión arterial absoluta con respecto a un vacío, y un emisor de radiofrecuencia. La punta del catéter se llenó con un gel viscoso que evita el reflujo de sangre. Los implantes (longitud = 2,5 cm, diámetro = 1,2 cm) pesaban 9 g y tienen una carga de la batería habitual de 6 meses. Una plataforma receptora (RPC-1, DSI) conectaba la señal de radio a una entrada digitalizada que se enviaba a un ordenador personal dedicado. Las presiones arteriales se calibraron usando una entrada a partir de una referencia de presión ambiental (APR-1, DSI). La presión sanguínea sistólica, media y diastólica se expresó en milímetros de mercurio (mm de Hg).

35 *Análisis de datos de telemetría* – Las señales recibidas por los receptores se digitalizaron durante 10 segundos cada 5 minutos, a 500 Hz. A partir de esta señal, se derivaron la presión arterial media (MAP), la presión sanguínea sistólica y diastólica (SBP y DPB), presión del pulso (PP), ritmo cardíaco (HR) y actividad (ACT). A continuación, se realizó un promedio de los datos del movimiento durante una hora con el software de análisis de DSI. A continuación, los datos se exportaron a una plantilla de Excel para el cálculo de estadística del grupo, áreas entre curvas (ABC), efecto y duración máximos de la reducción de MAP.

40 *Administración del fármaco* – Para la administración oral, las ratas doble transgénicas con emisores de presión implantados se dosificaron mediante sonda oral con un solo bolo de vehículo (0,5 % de Metocel; 5 ml/kg) o de la sustancia de ensayo (30 mg/5 ml/kg) ($n = 5$ por grupo). Después de la dosificación, la rata se devolvió su jaula. Los datos de presión sanguínea se recogieron hasta 5 días después de la dosificación oral.

45 Para la administración transdérmica, las ratas doble transgénicas con emisores de presión implantados se dosificaron con una sola aplicación de vehículo en la piel rasurada de la rata (250 μl de DMSO al 100 %; $n = 4$) o del compuesto de ensayo (10 mg en 250 μl de DMSO al 100 %, es decir, 33 mg/kg; $n = 5$). La rata se sedó ligeramente con anestesia de isoflurano al 2,5 %, y se rasuró un área de su lomo de 4 cm^2 . El animal se devolvió a su jaula para recuperarse de la anestesia. Veinticuatro horas más tarde, la rata estaba ligeramente sedada con anestesia de isoflurano al 2,5 %, y la zona rasurada se desinfectó con 3 frías de etanol.

50 Después de la evaporación del etanol, un volumen de 250 μl de DMSO al 100 % solamente, o del compuesto disuelto en una solución de DMSO al 100 % se aplicó en la zona rasurada usando una micropipeta. Después de la evaporación completa de la solución de DMSO (a los 5 min después de la aplicación), una película impermeable transparente oclusiva (OpSite) se pegó en el lomo del animal sobre la zona rasurada, y se puso una cobertura sobre el animal. La inhalación de isoflurano se detuvo, y el animal se puso en la jaula individualmente para recogida de datos de telemetría. Los datos de la presión sanguínea se recogieron hasta 5 días después de la aplicación de la solución de compuesto/DMSO.

Algunos resultados a modo de ejemplo del efecto de la sustancia de ensayo en MAP después de la administración PO y TD se muestran en la Figura 1 y en la Tabla 7 que si a continuación.

Tabla 7: Comparación de administración TD frente a PO de la sustancia de ensayo en ABC, disminución máx. de MAP y duración de la reducción de MAP.

Vía	ABC _{36 h} (mm de Hg*h)	disminución máx. de MAP (mm de Hg)	duración (días)
PO	1143	57	2
TD	514	30	1

5

Farmacocinética, farmacodinámica y biomarcadores – Se tomó una muestra de sangre (0,3 ml) mediante extracción en la cola o que en la yugular iv en los dTG de telemetría, a T_{0 h}, T_{6 h} y T_{24 h} después de la administración PO para determinar los niveles y la biodisponibilidad de la sustancia del ensayo (estimado como área bajo la curva, o AUC) de la sustancia activa en la circulación sistémica.

- 10 Se tomó una muestra de sangre (0,3 ml) mediante extracción en la cola o que en la yugular iv en los dTG de telemetría, a T_{0 h}, T_{4 h} y T_{24 h} después de la administración TD para determinar los niveles y la biodisponibilidad de la sustancia del ensayo (estimado como área bajo la curva, o AUC) de la sustancia activa en la circulación sistémica. También se midió la actividad de renina en plasma (PRA) a T_{0 h} y T_{4 h}. El efecto de la sustancia de ensayo en PRA se expresa como el porcentaje de inhibición de PRA a T_{4 h} frente a T_{0 h}. En la Tabla 8 que sigue a continuación se muestran algunos resultados a modo de ejemplo.
- 15

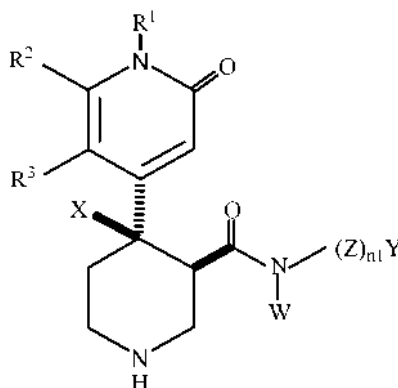
Tabla 8: Comparación de la biodisponibilidad de la administración de TD frente a PO de la sustancia de ensayo después de la administración PO frente a TD

Vía	AUC _{24 h} (μM*h)	inhibición de PRA a 4 h (%)
PO	1,8	n.d.
TD	2,9	98
n.d. no disponible		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula (I)

I



en la que:

- 5 R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 y alquino C_2-C_6 , en la que cada uno de los grupos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos y/o alcoxi C_1-C_5 ;
- 10 R^2 y R^3 son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_5 , cicloalqueno C_3-C_8 , alquino C_2-C_5 , ciano, alcoxi C_1-C_5 , arilo y heteroarilo, en el que dicho heteroarilo contiene de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S está opcionalmente en forma de un óxido seleccionado entre el grupo que consiste en: $S(=O)$ y $S(=O)_2$,
- 15 en el que dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino y alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes, cada uno de los cuales es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , ciano y alcoxi C_1-C_5 , en el que cada uno de los sustituyentes alquilo, alqueno y alcoxi mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;
- 20 W es ciclopropilo, sin sustituir o mono, di, tri, tetra o pentasustituido con flúor, X es hidrógeno, Z es alqueno C_1-C_2 opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3 , en el que los sustituyentes alquilo y cicloalquilo mencionados anteriormente están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos;
- 25 n_1 es 0 o 1; Y es (i) un anillo heterocíclico o monocíclico carbocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros ("anillo monocíclico") o (ii) un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros que está condensado a un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros ("anillo condensado"), en el que el anillo o anillos heterocíclicos de (i) o (ii) contienen de 1-3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S está
- 30 opcionalmente en forma de un óxido seleccionado entre el grupo que consiste en: $S(=O)$ y $S(=O)_2$, en el que el anillo o anillos heterocíclicos o carbocíclicos de (i) o (ii) está opcionalmente mono, di, tri, tetra, penta o hexasustituido, cada sustituyente del cual es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en:
- 35 (1) halógeno,
(2) -OH,
(3) -NH(R^6),
(4) oxo,
(5) -C(=O)- R^6 ,
(6) -OC(=O)- R^6 ,
(7) alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
(8) cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
(9) alqueno C_2-C_5 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
(10) cicloalqueno C_3-C_8 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
(11) alquino C_2-C_5 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
(12) alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
(13) ciano,
- 45

- (14) ciano C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (15) $-OCF_3$,
 (16) $-C(R^7)_3$,
 (17) $-(alquilen\ C_1-C_5)-OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (18) $-N(R^6)-(alquilen\ C_1-C_5)-OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (19) $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (20) $-S-(alquilen\ C_1-C_5)-OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (21) $-S(=O)-(alquilen\ C_1-C_5)-OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (22) $-S(=O)_2-(alquilen\ C_1-C_5)-OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (23) $-(alquilen\ C_1-C_5)-N(R^6)-C(=O)-(alquilen\ C_1-C_5)-R^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (24) $-(alquilen\ C_1-C_5)-N(R^6)-C(=O)-OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (25) $-(alquilen\ C_1-C_5)-N(R^6)(R^8)$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (26) $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-C(R^6)_2-C(=O)OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (27) $-(alquilen\ C_1-C_5)-C(R^6)_2-C(=O)OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (28) $-O-(alquilen\ C_1-C_5)-morfolina$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (29) $-OC(=O)-morfolina$,
 (30) $-SR^8$,
 (31) $-S(=O)-R^8$,
 (32) $-S(=O)_2-R^8$,
 (33) $-N(R^6)(R^8)$,
 (34) $-(alquilen\ C_1-C_5)-C(R^6)_2-(R^8)$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (35) $-(R^9)_{0-1}R^{10}$,
 (36) alquénil $C_2-C_5-OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (37) alquínil $C_2-C_5-OR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (38) $-(alquilen\ C_1-C_5)-C(=O)-(alquilen\ C_1-C_5)-R^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (39) $-(alquilen\ C_1-C_5)-O-C(=O)-(alquilen\ C_1-C_5)-R^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (40) $-(alquilen\ C_1-C_5)-C(=O)-N(R^6)(R^8)$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (41) $-(alquilen\ C_1-C_5)-O-C(=O)-N(R^6)(R^8)$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (42) $-(alquilen\ C_1-C_5)-SR^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 (43) $-(alquilen\ C_1-C_5)-S(=O)-R^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y
 (44) $-(alquilen\ C_1-C_5)-S(=O)_2-R^8$ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

en los que R^6 es seleccionado entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquénilo C_2-C_6 , cicloalquénilo C_3-C_8 y alquínilo C_2-C_6 , en el que cada uno de los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, alquénilo, cicloalquénilo y alquínilo mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

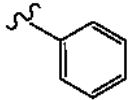
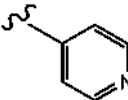
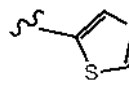
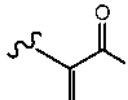
en los que R^7 es halógeno,

en los que R^8 es seleccionado entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquénilo C_2-C_6 , cicloalquénilo C_3-C_8 y alquínilo C_2-C_6 , en el que cada uno de los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, alquénilo, cicloalquénilo y alquínilo mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

en los que R^9 es seleccionado entre el grupo que consiste en: $-C(H)(OH)-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-OC(=O)O-$, alquilenilo C_1-C_5 , alquénileno C_2-C_5 , $-N(R^6)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^6)-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R^6)-$, $-OC(=O)-N(R^6)-$, $-N(R^6)-C(=O)O-$, $-N(R^6)-S(=O)-$, $-S(=O)_2-N(R^6)-$, en el que cada uno de los sustituyentes alquilenilo y alquénileno mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y en los que R^6 se ha definido anteriormente, y

en los que R^{10} es un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros que está opcionalmente mono, di, tri, tetra o pentasustituido, en el que cada sustituyente es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, $-OH$, $-SR^6$, $-N(R^6)(R^8)$, alquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquénilo C_2-C_5 , cicloalquénilo C_3-C_6 , alquínilo C_2-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , ciano y ciano C_1-C_5 , en el que dicho anillo heterocíclico contiene de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S esta opcionalmente en forma de un óxido seleccionado entre el grupo que consiste en: $S(=O)$ o $S(=O)_2$, y en la que R^6 y R^8 se han definido anteriormente.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el anillo o anillos monocíclicos o condensados de Y (i) o (ii), respectivamente, son seleccionados entre los siguientes:

TABLA 3			
			

(continuación)

TABLA 3			

opcionalmente mono, di, tri, tetra o pentasustituidos tal como se ha descrito en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que R^1 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

5 4. El compuesto cualquier reivindicación anterior en el que R^2 y R^3 son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: H, $-OCH_2OCH_3$ y $-CH_3$.

5. El compuesto de cualquier reivindicación anterior en el que $(Z)_{n1}$ es $-CH_2-$ o un enlace.

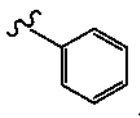
6. El compuesto de la reivindicación 2 en el que:

10 R^1 es alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,
 R^2 y R^3 son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 y $-O-(alquilen C_1-C_5)-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$, en los que el alquilo, alcoxi y $-O-(alquilen C_1-C_5)-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$ están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos y alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos,

15 X es hidrógeno, y
 Z es alquilen C_1-C_2 .

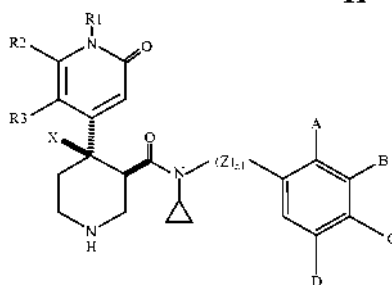
7. El compuesto de cualquier reivindicación anterior en el que Y es



opcionalmente mono, di, tri, tetra o pentasustituido tal como se describe en la reivindicación 1.

20 8. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula (II)

II



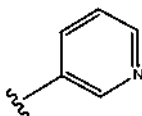
en la que:

A es seleccionado entre el grupo que consiste en:

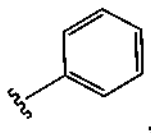
- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁-C₅,
 - (4) alcoxi C₁-C₅, y
 - (5) -S-(CH₂)₀₋₃-CH₃,
- en el que (3) y (4) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos,

B es seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 10
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁-C₅,
 - (4) alcoxi C₁-C₅,
 - (5) -OH,
 - (6) -CF₃,
 - (7) -C(=O)-CH₃,
 - (8) -O-(alquilen C₁-C₅)-O-ciclopropilo,
 - (9) -O-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (10) -(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (11) -OC(=O)-morfolina,
 - (12) -O-(alquilen C₁-C₅)-morfolina,
 - (13) -O-(alquilen C₁-C₅)-C(CH₃)₂-C(=O)OH,
 - (14) -O-(alquilen C₁-C₅)-C(CH₃)₂-C(=O)OCH₃,
 - (15)



- 25
- y
(16)



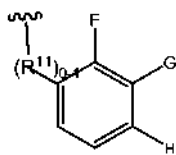
en el que (3), (4), (8), (9), (10), (12), (13), (14), (15) y (16) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos,

C es seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 30
- (1) hidrógeno,
 - (2) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y
 - (3) alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y

D es seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 35
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁-C₅,
 - (4) alcoxi C₁-C₅,
 - (5) ciano C₁-C₅,
 - (6) alquilen C₂-C₅-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (7) -(alquilen C₁-C₅)-N(H)-C(=O)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (8) -(alquilen C₁-C₅)-N(H)-C(=O)-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (9) -(alquilen C₁-C₅)-O-CHF₂,
 - (10) -(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (11) -O-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃,
 - (12) -(alquilen C₁-C₅)-OH,
 - (13) -S-(alquilen C₁-C₅)-OH,
 - (14) -SCF₃,
 - (15) -N(H)-(alquilen C₁-C₅)-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃, y
 - (16)



en la que F, G y H son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₃, y

en la que R¹¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂-, -C(H)(OH)- y -C(=O)-, y

5 en el que (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13) y (15) están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es seleccionado entre los siguientes:

TABLA		
Ej. 105	Ej. 107	Ej. 106
Ej. 104	Ej. 103	Ej. 102
Ej. 4	Ej. 101	Ej. 96
Ej. 93	Ej. 90	Ej. 92

(continuación)

TABLA		
Ej. 94	Ej. 89	Ej. 88
Ej. 9	Ej. 16	
Ej. 95	Ej. 91	Ej. 87
Ej. 86		Ej. 84
Ej. 85	Ej. 83	Ej. 11

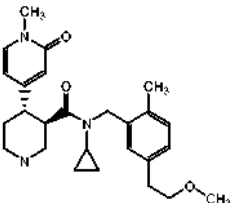
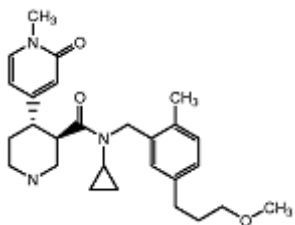
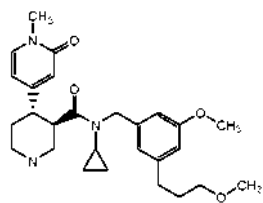
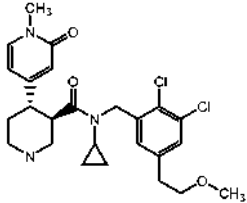
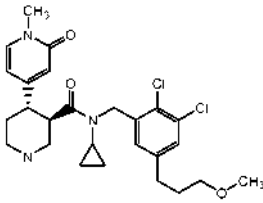
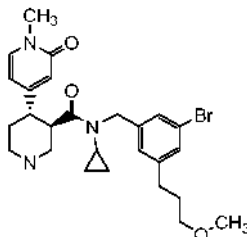
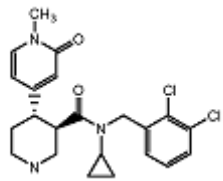
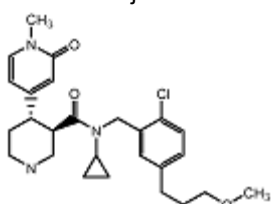
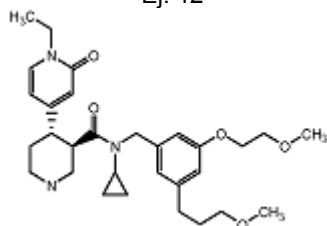
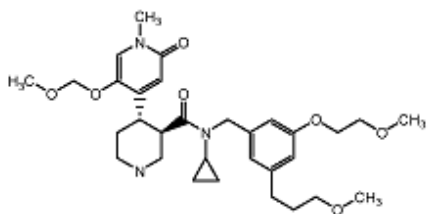
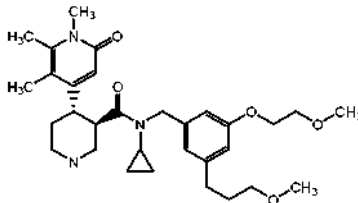
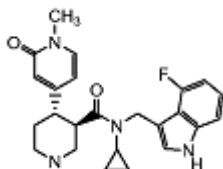
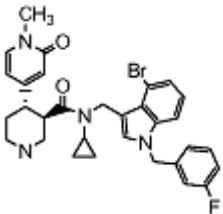
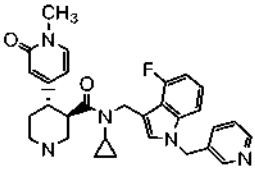
(continuación)

TABLA		
Ej. 40	Ej. 81	Ej. 80

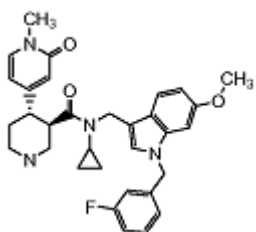
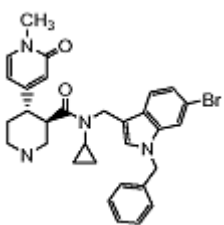
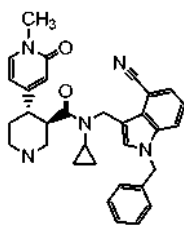
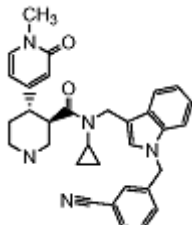
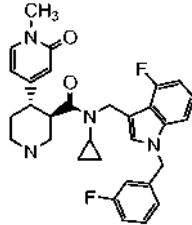
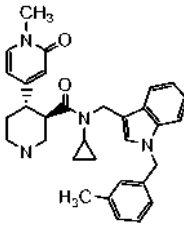
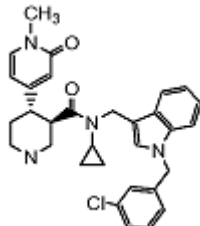
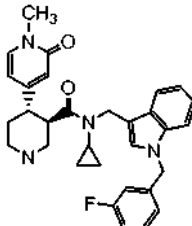
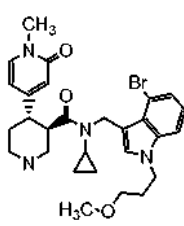
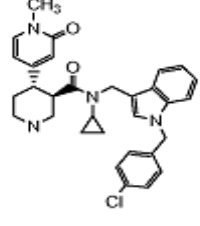
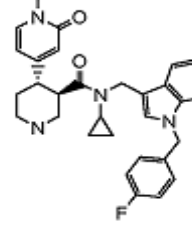
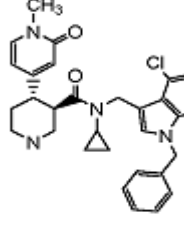
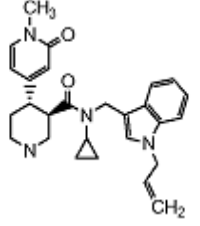
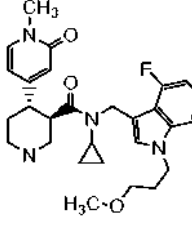
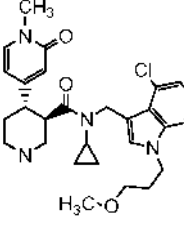
(continuación)

TABLA		
Ej. 98	Ej. 97	Ej. 34
Ej. 33		Ej. 35
Ej. 31	Ej. 30	Ej. 78
Ej. 28	Ej. 27	
Ej. 19	Ej. 17	Ej. 15

(continuación)

TABLA		
Ej. 8 	Ej. 7 	Ej. 10 
Ej. 6 	Ej. 5 	Ej. 32 
Ej. 1 	Ej. 3 	Ej. 12 
Ej. 14 		Ej. 13 
Ej. 75 	Ej. 73 	Ej. 76 

(continuación)

TABLA		
Ej. 64 	Ej. 63 	Ej. 66 
Ej. 60 	Ej. 68 	Ej. 61 
Ej. 59 	Ej. 58 	Ej. 74 
Ej. 57 	Ej. 56 	Ej. 71 
Ej. 51 	Ej. 69 	Ej. 70 

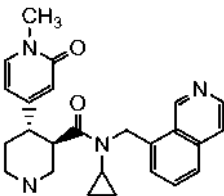
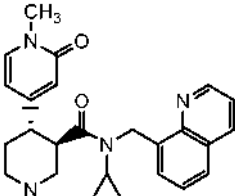
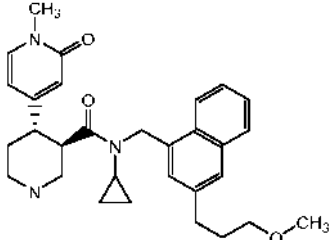
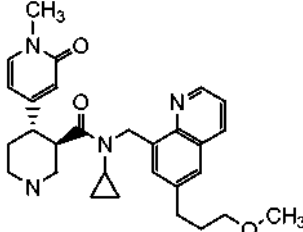
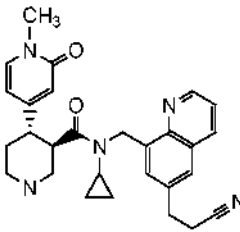
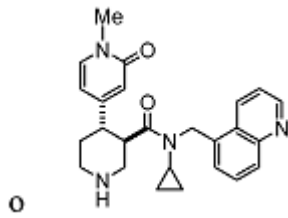
(continuación)

TABLA		
Ej. 53	Ej. 52	Ej. 62
Ej. 49	Ej. 48	Ej. 46
Ej. 47	Ej. 44	Ej. 43
Ej. 41	Ej. 29	Ej. 42
Ej. 45	Ej. 50	Ej. 54

(continuación)

TABLA		
Ej. 67	Ej. 72	Ej. 55
Ej. 65		Ej. 77
Ej. 100	Ej. 99	Ej. 22
Ej. 82	Ej. 39	Ej. 38
Ej. 36	Ej. 25	Ej. 24

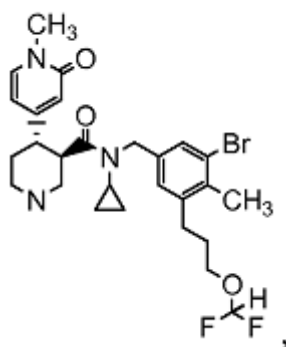
(continuación)

TABLA		
Ej. 21 	Ej. 20 	Ej. 18 
Ej. 26 	Ej. 37 	Ej. 23 

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9 que es

Ej. 103

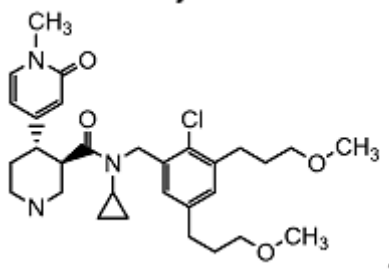


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 9 que es

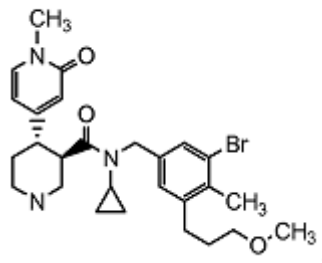
Ej. 89



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 9 que es

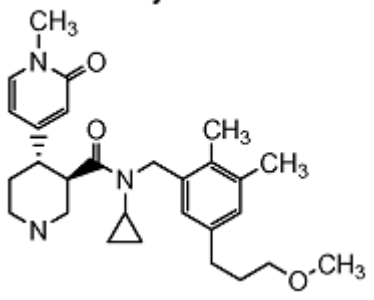
Ej. 85



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 13. El compuesto de la reivindicación 9 que es

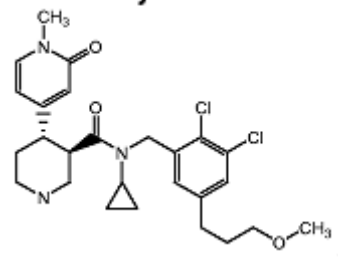
Ej. 80



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

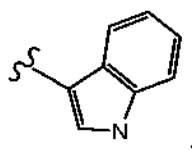
14. El compuesto de la reivindicación 9 que es

Ej. 5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

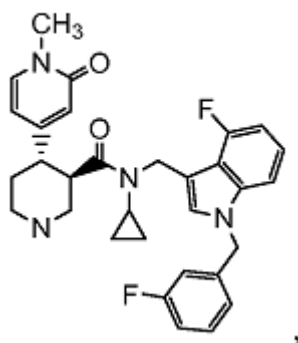
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que Y es



opcionalmente mono, di, tri, tetra, penta o hexasustituido tal como se ha descrito en la reivindicación 1.

16. El compuesto de la reivindicación 15 que es

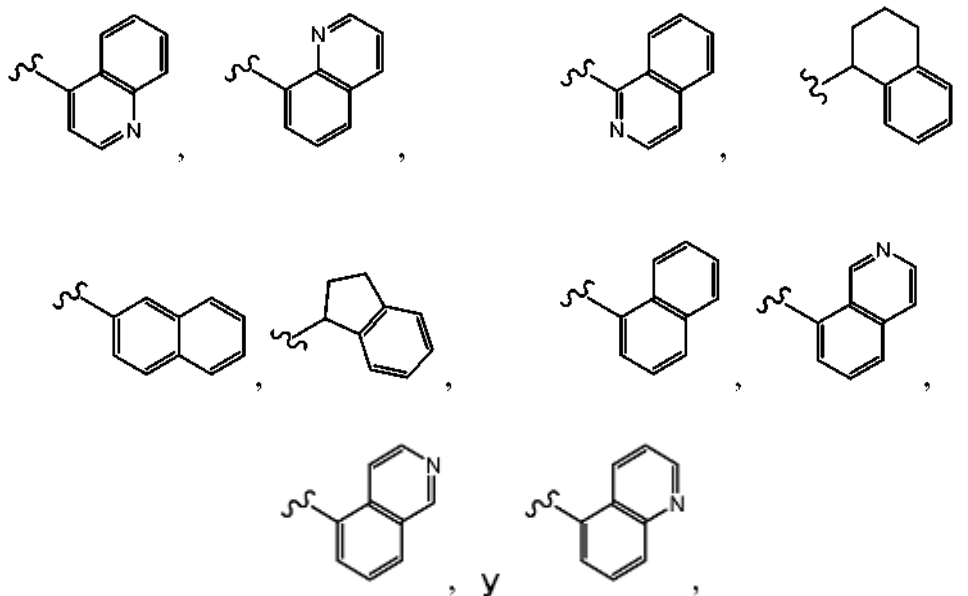
Ej. 68



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que Y es seleccionado entre el grupo que consiste en:

5

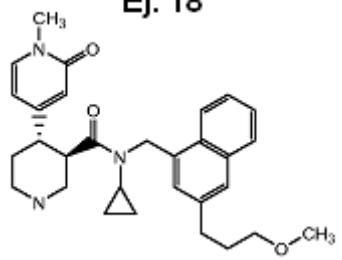


opcionalmente mono, di, tri, tetra o pentasustituido tal como se ha descrito en la reivindicación 1.

10

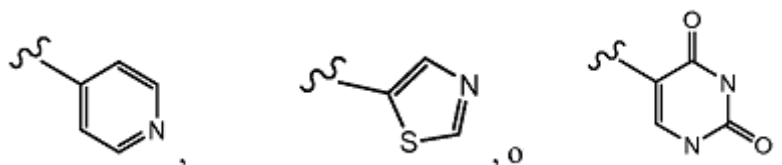
18. El compuesto de la reivindicación 17 que es

Ej. 18



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

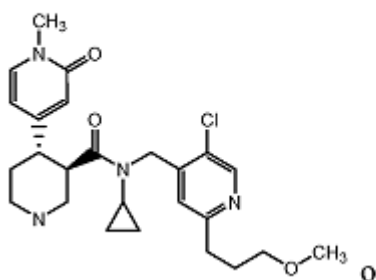
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que Y es



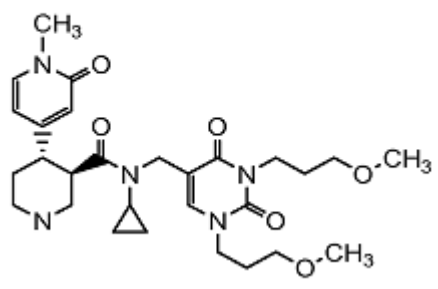
opcionalmente mono o disustituido tal como se ha descrito en la reivindicación 1.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es

Ej. 2



Ej. 79



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

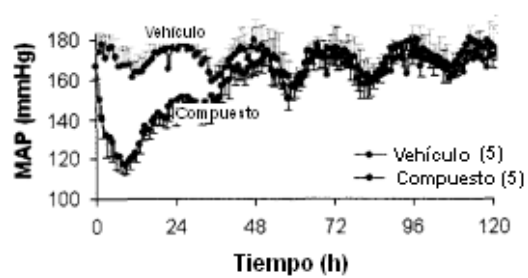
21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

15 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades seleccionadas entre hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, isquemia renal, fallo renal, fibrosis renal, insuficiencia cardiaca, hipertrofia cardiaca, fibrosis cardiaca, isquemia de miocardio, cardiomiopatía, glomerulonefritis, cólico renal, complicaciones resultantes de la diabetes tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, glaucoma, presión intraocular elevada, aterosclerosis, reestenosis post angioplastia, complicaciones como consecuencia de cirugía vascular o cardiaca, disfunción eréctil, hiperaldosteronismo, fibrosis pulmonar, esclerodermia, ansiedad, trastornos cognitivos, o complicaciones de tratamientos con agentes inmunosupresores.

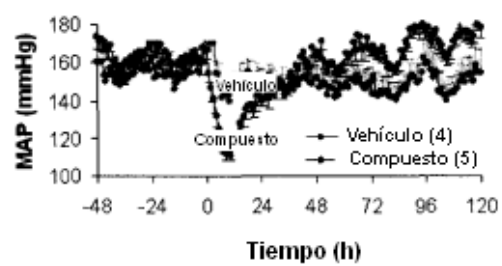
A

Administración PO (30 mg/kg, bolo individual)



B

Administración TD (~ 33 mg/kg, aplicación individual)



FIGS. 1A-B

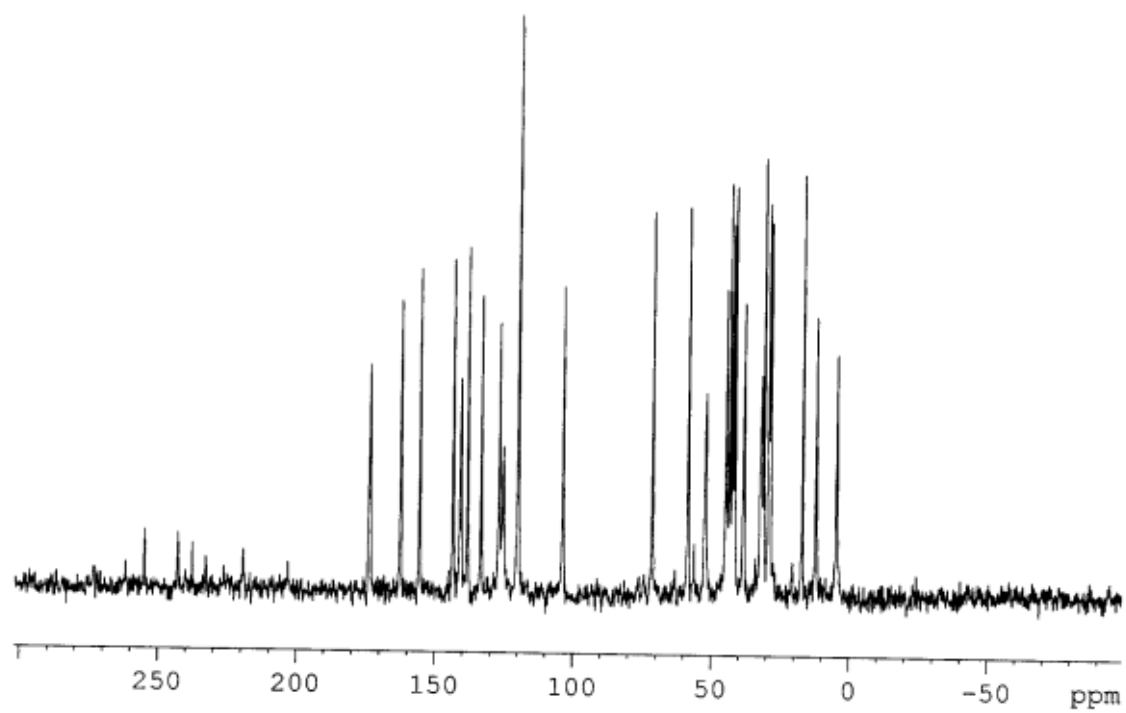


FIG. 2

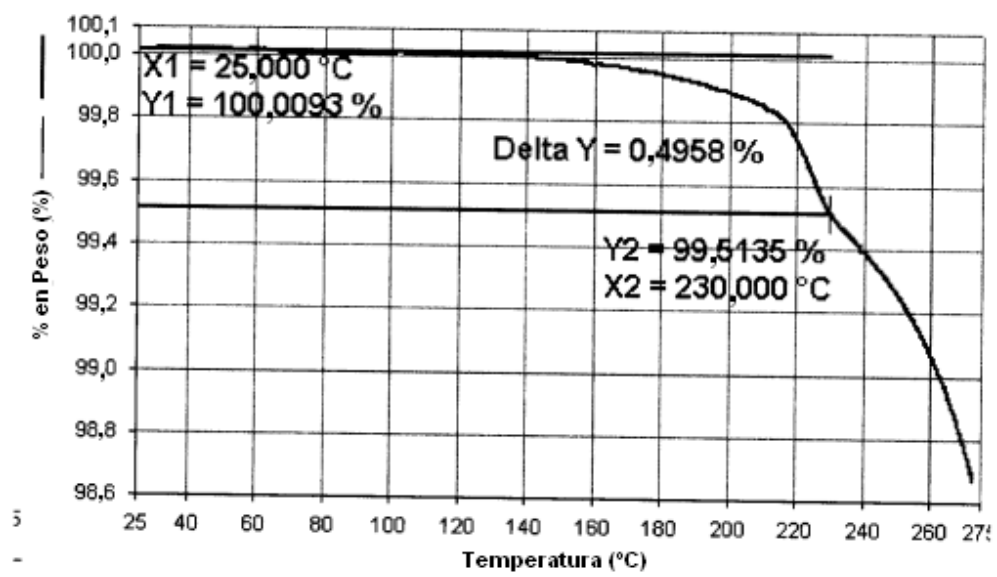


FIG. 3

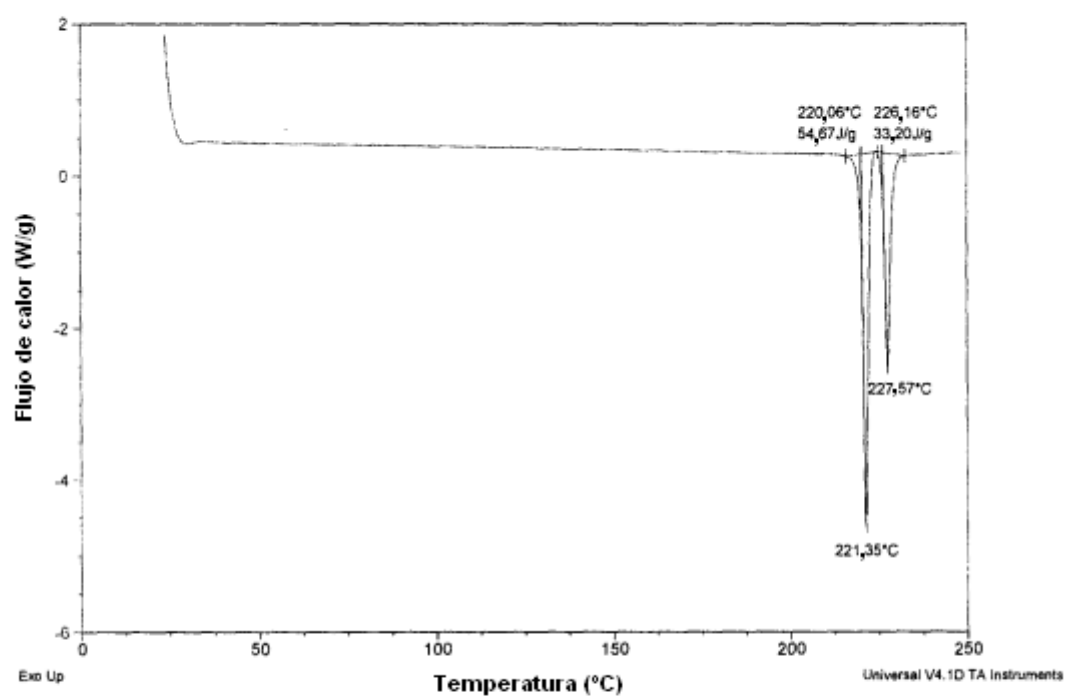


FIG. 4

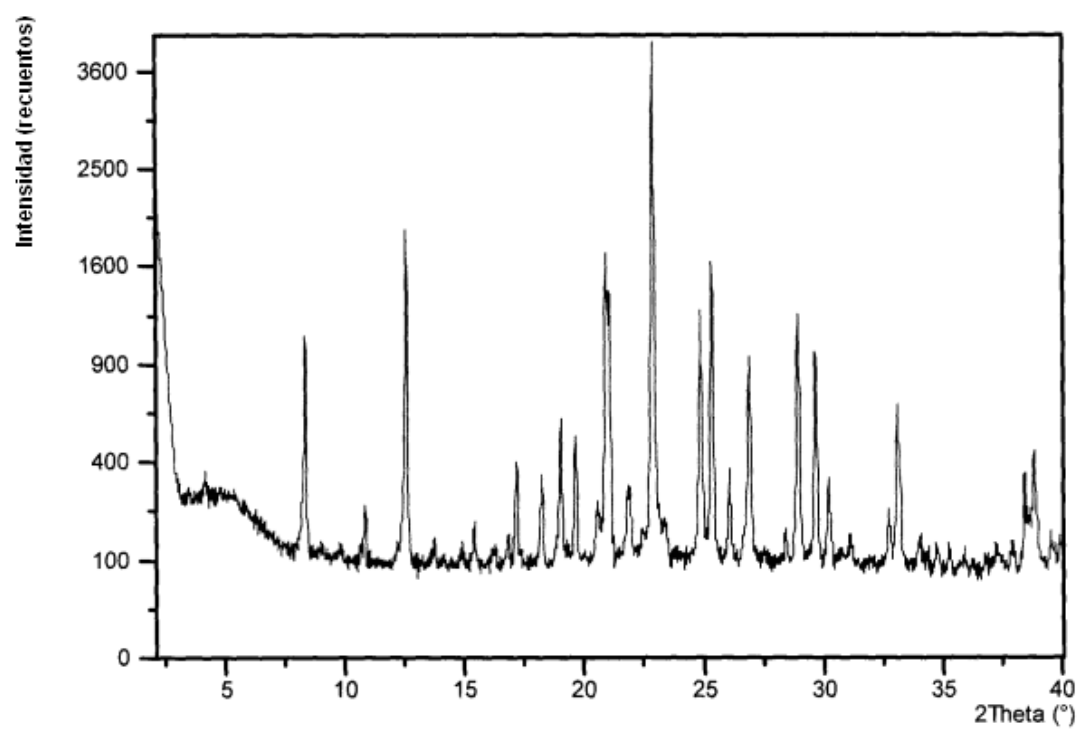


FIG. 5